



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



**İNSAN MİDE VE BÖBREK KANSERLİ  
DOKULARINDA ÇEVRESEL KİRLETİCİ  
MİKTARLARI, İLAÇ METABOLİZE EDİCİ  
ENZİMLERİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK  
ÖZELLİKLERİ**

**Doktora Tezi**

Uzm. Ecz. Rasih KOCAGÖZ

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı

İzmir  
2021

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**İNSAN MİDE VE BÖBREK KANSERLİ  
DOKULARINDA ÇEVRESEL KİRLLETİCİ  
MİKTARLARI, İLAÇ METABOLİZE EDİCİ  
ENZİMLERİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK  
ÖZELLİKLERİ**

Uzm. Ecz. Rasih KOCAGÖZ

Danışman  
Prof. Dr. Hilmi ORHAN

Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı  
Doktora Programı

İzmir  
2021

## Tez Değerlendirme Kurulu Üyeleri

**Başkan** : Prof. Dr. Hilmi ORHAN

**(Danışman)**

**Üye** : Prof. Dr. Hande GÜNER ORHAN

**Üye** : Prof. Dr. Sait C. SOFUOĞLU

**Üye** : Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN

**Üye** : Prof. Dr. Ahmet AYDIN

**Üye** : Prof. Dr. Aylin ÜSTÜNDAĞ

Doktora Tezinin kabul edildiği tarih: 21.12.2021

## **Önsöz**

2011 yılı Ocak ayı içerisinde Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı yüksek lisans programını başarı ile tamamladıktan sonra akademik yaşantıma doktora programına başvurarak devam ettim. Doktora programı boyunca kendimi hem akademik anlamda hem de iş hayatı anlamında hızla geliştirmeye devam ettiğim, birçok güzel anı biriktirdiğim hayatımın içerisinde yer alan farklı bir süreç yaşadım. Doktora sürecim boyunca tez çalışmamdan dolayı farklı bilim dalları içerisinde yer alan akademisyenlerle birlikte çalışmak gelişimimi iyi yönde etkilediği düşüncesindeyim. Tabi ki de çalışma hayatı içerisinde yer aldığım Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda hem akademik hem de sosyal hayat anlamda birçok güzel anılar biriktirdim ve bundan sonraki akademik hayatımda benim için eşsiz bir yol gösterici olduğunu kanaatindeyim. Doktora sürecimin sonuna geldiğimde ise hem mide hem de böbrek kanseri üzerine yapmış olduğum çalışmalardan heyecan verici sonuçlar elde ettiğim için büyük bir sevinç yaşamaktayım. Ayrıca literatüre önemli bir katkı sağladığım düşüncesindeyim.

2021, İzmir

Uzm. Ecz. Rasih KOCAGÖZ

## Özet

### İNSAN MİDE VE BÖBREK KANSERLİ DOKULARINDA ÇEVRESEL KİRLETİCİ MİKTARLARI, İLAÇ METABOLİZE EDİCİ ENZİMLERİN FENOTİPİK VE GENOTİPİK ÖZELLİKLERİ

Bu tez çalışmasında insan mide ve böbrek kanserlerinde KOK türevlerinin olası rolü araştırılmıştır. Her iki kanser tanısı nedeniyle cerrahi operasyona alınan hastalardan alınan kan, tümör ve adipöz doku örneklerinde ve mide küçültme ameliyatı geçiren hastaların kan, kontrol dokusu, omentum örneklerinde KOK düzeylerinin yanı sıra idrar örneklerinde DNA ve protein makromoleküler hasar düzeyleri sırasıyla 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin parametreleri aracılığı ile belirlenmiştir. KOK türevlerinin biyotransformasyonunda rol alan sitokrom P450 1A1 (CYP1A1), 3 farklı glutatyon S-transferaz (GST) izozimi, ve DNA onarımında rol alan insan 8-okzoguanin glikozilaz-1 (hOGG1) enzimini kodlayan genlerdeki varyasyonlar, proje işbirliği kapsamında Ankara Üniversitesinde analiz edilmiştir. Mide grubu verileri yapılan analizler sonucunda incelendiğinde 7 adet KOK türevi kontrol grubu kan örneklerinde daha yüksek düzeylerde saptanmışken, 3 adet KOK türevi malign tümör grubunda daha yüksek düzeyde saptanmıştır. Doku örneklerinde ise 4 adet KOK türevi kontrol dokularında daha yüksek düzeylerde saptanmışken, 13 adet KOK türevi ise malign tümör dokularında daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. 1 adet KOK türevi kontrol grubu omentumlarında daha yüksek düzeylerde saptanmışken, malign tümör grubunda ise 6 adet KOK türevi daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Mide kontrol grubu kan-kontrol dokusu, kan-omentum ve kontrol dokusu-omentum KOK düzeylerinin korelasyon analizleri sonucunda toplamda 11 adet KOK türevi pozitif ve 6 adet KOK türevi ise negatif korelasyon saptanmıştır. Mide malign tümör grubu kan-malign tümör, kan-omentum ve malign tümör-omentum KOK düzeylerinin korelasyon analizleri sonucunda toplamda 16 adet KOK türevi pozitif ve 5 adet KOK türevi ise negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubu idrar örneklerinde *o,o'*-ditirozin daha yüksek düzeyde saptanmıştır. GSTP1 ve CYP1A1 enzimlerinin kodlayan genlerdeki varyasyonun mide malign tümörü gelişiminde ve/veya oluşumunda bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Dokuların CYP1A aktiviteleri arasında herhangi bir fark saptanmamasına rağmen dokuların KOK düzeyleriyle CYP1A aktiviteleri arasında korelasyonlar (kontrol dokusunda saptanan 2 adet KOK türevi ile pozitif ve malign tümör dokusunda saptanan 2 adet KOK türevi ile pozitif ve negatif değerler) saptanmıştır. Böbrek grubu verileri yapılan analizler sonucunda incelendiğinde 11 adet KOK türevi kontrol grubu kan örneklerinde hem benign hem de malign tümör gruplarına kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmışken, bunlara ek olarak 5 adet KOK türevi sadece malign grubuna kıyasla kontrol grubunda daha yüksek düzeylerde saptanmıştır.

Benign ve malign tümör grupları kan örneklerinde saptanan ikişer adet KOK türevi düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. 4 adet KOK türevi benign doku örneklerinde çevre dokusuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Benign çevre dokuda saptanan 2 adet KOK türevinden biri malign çevre dokuya kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmışken, diğeri daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Malign dokuda saptanan 10 adet KOK türevi çevre dokusuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmışken, 2 adet KOK türevi çevre dokusunda daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Prerenal yağ örneklerinde saptanan 1 adet KOK türevi malign grupta daha yüksek düzeylerde iken, 2 adet KOK türevi ise benign grupta daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Benign grubu kan-tümör çevre doku, kan-benign, tümör çevre doku-benign ve tümör çevre doku-prerenal yağ KOK düzeylerinin korelasyon analizleri sonucunda toplamda 3 adet KOK türevine ait pozitif ve 4 adet KOK türevine ait ise negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign grubu kan-tümör çevre doku, kan-tümör, kan-prerenal yağ, tümör çevre doku-tümör, tümör çevre doku-prerenal yağ ve tümör-prerenal yağ KOK düzeylerinin korelasyon analizleri sonucunda toplamda 23 adet KOK türevine ait pozitif ve 12 adet KOK türevine ait ise negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign grubu idrar örneklerinde 8-OHdG düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. GSTT1 enzimini kodlayan genlerdeki varyasyonun böbrekte malign tümör gelişiminde ve/veya oluşumunda bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Benign dokuda saptanan 1 adet KOK türevi düzeyi ile dokunun CYP1A aktiviteleri arasında pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 3 adet KOK türevi ile negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör ve çevre dokularında saptanan toplam 9 adet KOK türevi düzeyi ile dokuların CYP1A aktiviteleri arasında pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler;** Kalıcı organik kirleticiler; mide kanseri; böbrek kanseri; DNA ve protein hasarları; genetik polimorfizm; enzim aktivitesi

## **Abstract**

### **ENVIRONMENTAL POLLUTANT LEVELS IN HUMAN STOMACH AND KIDNEY CANCEROUS TISSUES, PHENOTYPIC AND GENOTYPIC PROPERTIES OF DRUG METABOLIZING ENZYMES**

In this thesis, possible role of POP derivatives in human gastric and kidney cancers were investigated. POP derivatives were determined in blood, tumor and adipose tissue samples taken from patients who underwent surgery for both cancer diagnoses, and also blood, control tissue and omentum samples taken from patients who underwent gastric reduction surgery. Also DNA and protein macromolecular damage parameters (8-OHdG, *o,o'*-dityrosine, chlorotyrosine and nitrotyrosine, respectively) were determined in urine samples. Genetic variations of cytochrome P450 1A1 (CYP1A1), which is involved in the biotransformation of POP derivatives, 3 different glutathione S-transferase (GST) isozymes, and human 8-oxoguanine glycosylase-1 (hOGG1) enzyme, which is involved in DNA repair, were analyzed in Ankara University within the scope of the project collaboration. Stomach group data indicated that 7 POP derivatives were determined at higher levels in the blood samples of the control group, while 3 POP derivatives were determined at higher levels in the malignant tumor group. According to tissue POP levels, 4 POP derivatives were determined at higher levels in control tissues, while 13 POP derivatives were determined at higher levels in malignant tumor tissues. Only one POP derivative was determined at higher levels in the omentum of the control group, 6 POP derivatives were determined at higher levels in the malignant tumor group. Correlation analysis of the blood-control tissue, blood-omentum and control tissue-omentum POP levels in the stomach control group showed that 11 POP derivatives were positively correlated and 6 POP derivatives were negatively correlated. Correlation analysis of blood-malignant tumor, blood-omentum and malignant tumor-omentum POP levels in the malignant tumor group showed that 16 POP derivatives were positively correlated and 5 POP derivatives were negatively correlated. *o,o'*-dityrosine levels were determined at higher levels in the urine samples of the control group. Genetic variation results showed that variation in the genes encoding GSTP1 and CYP1A1 enzymes may be a risk factor in the development and/or formation of gastric malignant tumors. Although no significant difference was detected between the CYP1A activities of the tissues, correlations were found between the POP levels of the tissues and the CYP1A activities (positive correlations with 2 POP derivatives determined in the control tissue, positive and negative correlations with 2 POP derivatives determined in the tumor tissue). Kidney group data indicated that, 11 POP derivatives were determined at higher levels in the blood samples of the control group compared to both benign and malignant tumor groups, while 5 POP derivatives were determined at higher levels in the control group compared to only the

malignant group. Two POP derivative levels in the blood samples of benign and malignant tumor groups were determined higher than the control group. Four POP derivatives were determined at higher levels in benign tissue samples compared to its surrounding tissue. One POP derivative level in the benign surrounding tissue was determined at higher levels and also one POP derivative was determined at lower levels compared to the malignant surrounding tissue. Ten POP derivative levels in the malignant tissue were determined at higher levels compared to its surrounding tissue, 2 POP derivatives were determined at higher levels compared to its surrounding tissue. Only 1 POP derivative determined in perirenal fat samples was at higher levels in the malignant group, 2 POP derivatives were determined at higher levels in the benign group. Correlation analysis of the blood-tumor surrounding tissue, blood-benign, tumor surrounding tissue-benign and tumor surrounding tissue-perirenal fat POP levels in the benign group, positive correlation values for 3 POP derivatives and negative correlation values for 4 POP derivatives were determined. Correlation analysis of malignant group blood-tumor surrounding tissue, blood-tumor, blood-perirenal fat, tumor surrounding tissue-tumor, tumor surrounding tissue-perirenal fat and tumor-perirenal fat POP levels, positive correlation values for 23 POP derivatives and negative correlation values for 12 POP derivatives were determined. In urine samples of the malignant group 8-OHdG levels were determined higher levels compared to the control group. Genetic variation results showed that variation in the genes encoding the GSTT1 enzyme may be a risk factor in the development and/or formation of malignant tumors in the kidney. Only one POP derivative levels in the benign tissue were positively correlated and also 3 POP derivatives levels were negatively correlated with the CYP1A activities of the same tissue. 9 POP derivative levels in the malignant tumor and its surrounding tissues were positively correlated with the CYP1A activities of the same tissues.

**Keywords;** Persistent organic pollutants; gastric cancer; kidney cancer; DNA and protein damages; genetic polymorphism; enzyme activity

## İçindekiler

|                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Önsöz .....                                                                                                                                                  | II  |
| Özet.....                                                                                                                                                    | III |
| Abstract.....                                                                                                                                                | V   |
| İçindekiler .....                                                                                                                                            | VII |
| Tablolar Dizini.....                                                                                                                                         | XI  |
| Şekiller Dizini .....                                                                                                                                        | XV  |
| Kısaltma Listesi .....                                                                                                                                       | XIX |
| Giriş .....                                                                                                                                                  | 1   |
| Genel Bilgiler .....                                                                                                                                         | 3   |
| 2.1. KOK'lar .....                                                                                                                                           | 3   |
| 2.2. Maruz Kalma Yolları.....                                                                                                                                | 5   |
| 2.3. OCP'ler .....                                                                                                                                           | 5   |
| 2.3.1. OCP'lerin Kullanımı.....                                                                                                                              | 7   |
| 2.3.2. OCP'lere Maruz Kalma Yolları .....                                                                                                                    | 7   |
| 2.3.3. OCP'lerin Toksik Etkileri .....                                                                                                                       | 8   |
| 2.4. PCB'ler.....                                                                                                                                            | 9   |
| 2.4.1. PCB'lerin Kullanımı .....                                                                                                                             | 10  |
| 2.4.2. PCB'lere Maruz Kalma Yolları.....                                                                                                                     | 11  |
| 2.4.3. PCB'lerin Toksik Etkileri .....                                                                                                                       | 11  |
| 2.5. Çok Bromlu Difenilereterler (PBDE).....                                                                                                                 | 12  |
| 2.5.1. PBDE'lerin Kullanımı .....                                                                                                                            | 12  |
| 2.5.2. PBDE'lere Maruz Kalma Yolları .....                                                                                                                   | 13  |
| 2.5.3. PBDE'lerin Toksik Etkileri.....                                                                                                                       | 13  |
| 2.6. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansına (IARC'ye-International Agency<br>for Research on Cancer) Göre KOK'ların Karsinogenisite<br>Sınıflandırması ..... | 14  |
| 2.7. Amerikan Çevre Koruma Ajansı'na (EPA) Göre KOK'ların<br>Karsinogenisite Sınıflandırması .....                                                           | 15  |
| 2.8. Mide Kanseri ve Türleri .....                                                                                                                           | 17  |
| 2.9. Böbrek Kanseri ve Türleri .....                                                                                                                         | 18  |
| 2.10. KOK Toksisitesine İlişkin Çalışmalar.....                                                                                                              | 19  |
| 2.10.1. <i>İn Vitro</i> Çalışmalar.....                                                                                                                      | 20  |

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.10.2. Deney Hayvanları ile Yapılan Çalışmalar .....                                                | 21 |
| 2.10.3. İnsanlarda Yapılan Çalışmalar.....                                                           | 22 |
| 2.10.4. Genotoksik Etkilerine İlişkin Çalışmalar .....                                               | 24 |
| 2.10.5. Protein Hasarına İlişkin Çalışmalar .....                                                    | 25 |
| 2.11. KOK'ların P450 Aracılıklı Biyotransformasyonu .....                                            | 26 |
| Gereç ve Yöntem .....                                                                                | 29 |
| 3.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler .....                                                          | 29 |
| 3.1.1. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler .....                                                  | 29 |
| 3.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler .....                                                 | 29 |
| 3.2. Biyolojik Örnekleme .....                                                                       | 31 |
| 3.2.1. Çalışma Gruplarının Seçimi.....                                                               | 31 |
| 3.2.2. Demografik Özellikler .....                                                                   | 31 |
| 3.2.3. Biyolojik Örneklerin Toplanması ve Analize Hazırlanması .....                                 | 34 |
| 3.3. Yöntem .....                                                                                    | 35 |
| 3.3.1. Analitik Geçerlendirme (Validasyon) Çalışmaları .....                                         | 35 |
| 3.3.1.1. KOK'lar için Gaz Kromatografik Ölçüm Yöntemi Geliştirilmesi .....                           | 36 |
| 3.3.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları ..... | 38 |
| 3.3.1.3. Kandan DNA İzolasyonuna Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları.....                              | 41 |
| 3.3.2. KOK'ların İnsan Biyolojik Örneklerinde Analizleri.....                                        | 42 |
| 3.3.2.1. İnsan Kan Örneklerinde KOK'ların Analizi.....                                               | 42 |
| 3.3.2.2. İnsan Mide, Böbrek ve Yağ Dokusu Örneklerinde KOK'ların Analizi .....                       | 43 |
| 3.3.3. İnsan İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametreleri Analizi .....                     | 43 |
| 3.3.4. İnsan Kan Lenfositlerinde Genetik Polimorfizm Analizleri .....                                | 44 |
| 3.3.4.1. GSTM1'i ve GSTT1'i Kodlayan Genlerinin Analizi .....                                        | 45 |
| 3.3.4.2. GSTP1'i Kodlayan Genin Analizi .....                                                        | 46 |
| 3.3.4.3. Sitokrom P450 1A1'i (CYP1A1) Kodlayan Genin Analizi.....                                    | 46 |
| 3.3.4.4. OGG1'i Kodlayan Genin Analizi.....                                                          | 47 |
| 3.3.5. İnsan Doku Örneklerinde CYP1A Enzim Aktivitesi Ölçümü .....                                   | 47 |
| 3.3.6. İnsan Doku Örneklerinde Protein Miktar Analizi.....                                           | 48 |
| 3.4. İstatistiksel Analiz .....                                                                      | 48 |

|                                                                                                                    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Bulgular.....</b>                                                                                               | <b>50</b>  |
| <b>4.1. Analitik Geçerlendirme Bulguları.....</b>                                                                  | <b>50</b>  |
| <b>4.1.1. KOK'lar için Gaz Kromatografik Ölçüm Yöntemi Geliştirilmesine Ait Bulgular.....</b>                      | <b>50</b>  |
| <b>4.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları Bulguları.....</b> | <b>61</b>  |
| <b>4.1.2. Kandan DNA İzolasyonuna Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları Bulguları .....</b>                            | <b>72</b>  |
| <b>4.2. Mide Grubu Bulguları .....</b>                                                                             | <b>77</b>  |
| <b>4.2.1. Mide Grubu KOK Bulguları.....</b>                                                                        | <b>77</b>  |
| <b>4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları .....</b>                                                                 | <b>77</b>  |
| <b>4.2.1.1.1. Mide Grubu Kan OCP Bulguları .....</b>                                                               | <b>78</b>  |
| <b>4.2.1.1.2. Mide Grubu Kan PCB Bulguları.....</b>                                                                | <b>80</b>  |
| <b>4.2.1.1.3. Mide Grubu Kan PBDE Bulguları .....</b>                                                              | <b>83</b>  |
| <b>4.2.1.2. Mide Grubu Doku KOK Bulguları .....</b>                                                                | <b>84</b>  |
| <b>4.2.1.2.1. Mide Grubu Doku OCP Bulguları .....</b>                                                              | <b>84</b>  |
| <b>4.2.1.2.2. Mide Grubu Doku PCB Bulguları.....</b>                                                               | <b>86</b>  |
| <b>4.2.1.2.3. Mide Grubu Doku PBDE Bulguları .....</b>                                                             | <b>90</b>  |
| <b>4.2.1.3. Mide Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları.....</b>                      | <b>92</b>  |
| <b>4.2.1.3.1. Mide Kontrol Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları.....</b>            | <b>92</b>  |
| <b>4.2.1.3.2. Mide Malign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları .....</b>      | <b>97</b>  |
| <b>4.2.2. Mide Grubu İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametrelerine Ait Bulgular .....</b>                | <b>102</b> |
| <b>4.2.3. Mide Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları .....</b>                                                       | <b>103</b> |
| <b>4.2.4. Mide Grubu İlaç Metabolize Edici Enzim Aktivite Bulguları.....</b>                                       | <b>108</b> |
| <b>4.2.4.1. Mide Grubu Doku CYP1A Aktivite Bulguları.....</b>                                                      | <b>108</b> |
| <b>4.2.4.2. Mide Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları.....</b>              | <b>109</b> |
| <b>4.3. Böbrek Grubu Bulguları .....</b>                                                                           | <b>113</b> |
| <b>4.3.1. Böbrek Grubu KOK Bulguları.....</b>                                                                      | <b>113</b> |

|                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.1. Böbrek Grubu Kan KOK Bulguları.....                                                             | 113 |
| 4.3.1.1.1. Böbrek Grubu Kan OCP Bulguları .....                                                          | 113 |
| 4.3.1.1.2. Böbrek Grubu Kan PCB Bulguları .....                                                          | 115 |
| 4.3.1.1.3. Böbrek Grubu Kan PBDE Bulguları .....                                                         | 118 |
| 4.3.1.2. Böbrek Grubu Doku KOK Bulguları.....                                                            | 119 |
| 4.3.1.2.1. Böbrek Grubu Doku OCP Bulguları .....                                                         | 120 |
| 4.3.1.2.2. Böbrek Grubu Doku PCB Bulguları.....                                                          | 123 |
| 4.3.1.2.3. Böbrek Grubu Doku PBDE Bulguları .....                                                        | 128 |
| 4.3.1.3. Böbrek Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları.....                 | 129 |
| 4.3.1.3.1. Benign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları.....         | 129 |
| 4.3.1.3.2. Böbrek Malign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları ..... | 134 |
| 4.3.2. Böbrek Grubu İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametrelerine Ait Bulgular .....           | 144 |
| 4.3.3. Böbrek Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları .....                                                  | 145 |
| 4.3.3.1. Böbrek Benign Tümör Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları .....                                   | 146 |
| 4.3.3.2. Böbrek Malign Tümör Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları .....                                   | 151 |
| 4.3.4. Böbrek Grubu İlaç Metabolize Edici Enzim Aktivite Bulguları .....                                 | 157 |
| 4.3.4.1. Böbrek Grubu Doku CYP1A Aktivite Bulguları.....                                                 | 157 |
| 4.3.4.2. Böbrek Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları.....         | 158 |
| 4.3.4.2.1. Benign Tümör Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları..... | 158 |
| 4.3.4.2.2. Malign Tümör Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları..... | 162 |
| Tartışma .....                                                                                           | 167 |
| Sonuç ve Öneriler.....                                                                                   | 195 |
| Kaynaklar .....                                                                                          | 196 |
| Ekler .....                                                                                              | 213 |
| Teşekkür .....                                                                                           | 223 |
| Özgeçmiş .....                                                                                           | 224 |

## Tablolar Dizini

|                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Stockholm Sözleşmesi'nde yer alan KOK'lar. ....                                                                                                                                                                                        | 4  |
| <b>Tablo 2.</b> IARC tarafından yapılan karsinojenisite sınıflandırması ve KOK'lar.....                                                                                                                                                                | 15 |
| <b>Tablo 3.</b> Bazı KOK'ların EPA tarafından yapılan karsinojenisite sınıflandırılmasındaki yeri.....                                                                                                                                                 | 17 |
| <b>Tablo 4.</b> Mide grubu kontrol ve malign tümör gruplarına ait demografik bilgiler....                                                                                                                                                              | 32 |
| <b>Tablo 5.</b> Böbrek grubu gönüllü kontrol, benign tümör ve malign tümör gruplarına ait demografik bilgiler.....                                                                                                                                     | 33 |
| <b>Tablo 6.</b> GC-ECD ve GC-MS cihazların kullanılarak analizi yapılan KOK'lara ait <i>pg/μL</i> cinsinden LOD ve LOQ değerleri. ....                                                                                                                 | 57 |
| <b>Tablo 7.</b> KOK türevlerine ait kalibrasyon doğru denklemleri ve $R^2$ değerleri.....                                                                                                                                                              | 58 |
| <b>Tablo 8.</b> KOK'ların analizinde ekstreyi kuruluğa kadar uçurmanın % olarak verime etkisi. ....                                                                                                                                                    | 60 |
| <b>Tablo 9.</b> Altı farklı sağlıklı gönüllü bireyden alınan kan örneklerinde saptanan KOK türevlerinin <i>ng/mL tam kan</i> cinsinden konsantrasyonları. ....                                                                                         | 63 |
| <b>Tablo 10.</b> Beş farklı sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde ajan eklenmeden ve eklenerek (15 <i>pg/μL</i> 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) saptanan KOK türevlerinin <i>ng/mL tam kan</i> cinsinden konsantrasyonları..... | 65 |
| <b>Tablo 11.</b> İki adet hasta omentum örneğinde ajan eklenmeden ve eklenerek (15 <i>pg/μL</i> 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) ölçülen KOK türevlerinin <i>ng/g yağ</i> cinsinden konsantrasyonları. ....                            | 68 |
| <b>Tablo 12.</b> KOK türevlerinde asitli silika kolon uygulamasının etkisi. ....                                                                                                                                                                       | 69 |
| <b>Tablo 13.</b> Doğrudan asit uygulamasının KOK türevlerine % verim cinsinden etkisi. ....                                                                                                                                                            | 71 |
| <b>Tablo 14.</b> Daha yoğun lenfosit izolasyonunun ve farklı marka kitler ile aynı bireyden alınan kan örneğinden elde edilen DNA kalite parametreleri.....                                                                                            | 73 |
| <b>Tablo 15.</b> Aynı marka DNA saflaştırma kitinin farklı versiyonları kullanılarak iki farklı araştırmacının DNA izolasyonuna etkisi.....                                                                                                            | 74 |
| <b>Tablo 16.</b> Kandan daha yoğun lenfosit izolasyon yönteminin DNA saflaştırma prosedürüne eklenmesinin ve kit prosedürüne RNase A enziminin eklenmesinin DNA saflaştırmasına etkisi. ....                                                           | 76 |
| <b>Tablo 17.</b> Farklı saklama sıcaklıklarının DNA saflaştırmasına etkisi.....                                                                                                                                                                        | 77 |

|                                                                                                                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 18.</b> Mide kontrol grubu kontrol mide dokusu ve omentum KOK düzeylerinin tam kan KOK düzeyleri ve birbirleriyle çapraz korelasyon analiz sonuçları .....                                                                 | 93  |
| <b>Tablo 19.</b> Mide malign tümör grubunda malign tümör dokusu ve omentum KOK düzeylerinin tam kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analiz sonuçları. ....                                                     | 98  |
| <b>Tablo 20.</b> Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve malign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....        | 104 |
| <b>Tablo 21.</b> Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....                                           | 105 |
| <b>Tablo 22.</b> Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....                                           | 106 |
| <b>Tablo 23.</b> Kontrol ve mide malign tümör grupları CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri ..... | 107 |
| <b>Tablo 24.</b> Kontrol ve mide malign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri .....   | 108 |
| <b>Tablo 25.</b> Mide kontrol grubu mide kontrol dokusu ve mide malign tümör grubu malign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivite düzeyleri ile KOK düzeyleri çapraz korelasyon analizi sonuçları .....                               | 110 |
| <b>Tablo 26.</b> Böbrek benign tümör grubunda benign tümör çevre dokusu, benign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analizi sonuçları .....                        | 130 |
| <b>Tablo 27.</b> Böbrek malign tümör grubunda malign tümör çevre dokusu, malign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analizi sonuçları .....                        | 136 |
| <b>Tablo 28.</b> Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....      | 147 |

|                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 29.</b> Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.....                                            | 148 |
| <b>Tablo 30.</b> Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.....                                            | 149 |
| <b>Tablo 31.</b> Kontrol ve böbrek benign tümör grupları CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. .... | 150 |
| <b>Tablo 32.</b> Kontrol ve böbrek benign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....   | 151 |
| <b>Tablo 33.</b> Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....         | 152 |
| <b>Tablo 34.</b> Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.....                                                   | 153 |
| <b>Tablo 35.</b> Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.....                                                   | 154 |
| <b>Tablo 36.</b> Kontrol ve böbrek malign tümör grubu CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....           | 155 |
| <b>Tablo 37.</b> Kontrol ve böbrek malign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri. ....          | 156 |
| <b>Tablo 38.</b> Böbrek benign tümör grubu benign tümör çevre doku ve benign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivitedüzeyleri ile KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analiz sonuçları.....                                        | 159 |
| <b>Tablo 39.</b> Böbrek malign tümör grubu malign tümör çevre doku ve malign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivitedüzeyleri ile KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analiz sonuçları.....                                        | 163 |

|                                                                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tablo 40.</b> Mide grubu erkek gönüllülere ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. ....   | 172 |
| <b>Tablo 41.</b> Mide grubu kadın ve erkek adipöz doku KOK konsantrasyonlarının (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. ....         | 173 |
| <b>Tablo 42.</b> Mide grubu gönüllülerine ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. ....       | 174 |
| <b>Tablo 43.</b> Böbrek grubu erkek gönüllülere ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. .... | 185 |
| <b>Tablo 44.</b> Böbrek grubu kadın ve erkek adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. ....        | 186 |
| <b>Tablo 45.</b> Böbrek grubu gönüllülerine ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması. ....     | 187 |

## Şekiller Dizini

|                                                                                                                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Tez çalışması kapsamında analizi yapılan OCP türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri. ....                                                                                                   | 6  |
| <b>Şekil 2.</b> Tez çalışması kapsamında analizi yapılan PCB türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri. ....                                                                                                   | 10 |
| <b>Şekil 3.</b> Tez çalışması kapsamında analizi yapılan PBDE türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri. ....                                                                                                  | 12 |
| <b>Şekil 4.</b> Kan ve doku örneklerine uygulanmış olan geçerlendirme çalışmasının şematize gösterimi.....                                                                                                             | 39 |
| <b>Şekil 5.</b> HCH grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 500 <i>pg/μL</i> konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                                           | 50 |
| <b>Şekil 6.</b> Klordan grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200 <i>pg/μL</i> ve 500 <i>pg/μL</i> konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                   | 51 |
| <b>Şekil 7.</b> Drin grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 500 <i>pg/μL</i> ve 200 <i>pg/μL</i> konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                   | 51 |
| <b>Şekil 8.</b> Endosülfan grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200 <i>pg/μL</i> , 500 <i>pg/μL</i> ve 1000 <i>pg/μL</i> konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                         | 52 |
| <b>Şekil 9.</b> DDT grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200 <i>pg/μL</i> konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                                           | 52 |
| <b>Şekil 10.</b> İndikatör PCB grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 300 <i>pg/μL</i> , konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                              | 53 |
| <b>Şekil 11.</b> PBDE grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200 <i>pg/μL</i> ve 1000 <i>pg/μL</i> konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları. ....                                                 | 53 |
| <b>Şekil 12.</b> İnternal standartlar olarak kullanılan (PCB 103 ve PCB 198) KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 100 <i>pg/μL</i> ve 150 <i>pg/μL</i> konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları. .... | 54 |
| <b>Şekil 13.</b> İki farklı GC-ECD yönteminde sıcaklık gradiyenti şeması. ....                                                                                                                                         | 54 |
| <b>Şekil 14.</b> GC-1 yöntemiyle ile analiz edilen organik çözücü içerisindeki 15 <i>pg/μL</i> 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait GC-ECD kromatogramları. ....                                   | 55 |
| <b>Şekil 15.</b> GC-2 yöntemiyle ile analiz edilen organik çözücü içerisinde 15 <i>pg/μL</i> 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait kromatogramları. ....                                            | 56 |

|                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 16.</b> Doğrudan organik çözücü içerisinde GC-ECD'ye enjekte edilen 15 $pg/\mu L$ 'lik KOK karışımına ve 3 gönüllünün kan örneklerine ait GC-ECD kromatogramları. ..                                   | 61 |
| <b>Şekil 17.</b> GC-2 yöntemiyle analiz edilen organik çözücü içerisine eklenmiş olan ve son konsantrasyonu 15 $pg/\mu L$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait GC-ECD kromatogramları. .... | 64 |
| <b>Şekil 18.</b> Geçerlendirme çalışması kapsamında analiz edilen kan örneğinin GC-ECD kromatogramları. ....                                                                                                    | 64 |
| <b>Şekil 19.</b> GC-2 yöntemiyle analiz edilen organik çözücü içerisinde 15 $pg/\mu L$ 'lik konsantrasyonlarda OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımına ait GC-ECD kromatogramları. ....                    | 67 |
| <b>Şekil 20.</b> Geçerlendirme çalışması kapsamında KOK analizi yapılan omentum dokusuna ait GC-ECD kromatogramı. ....                                                                                          | 67 |
| <b>Şekil 21.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>OCP</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/mL$ tam kan) grafikleri. ....                                       | 79 |
| <b>Şekil 22.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>indikatör PCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/mL$ tam kan) grafikleri. ....                             | 81 |
| <b>Şekil 23.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>dbPCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/mL$ tam kan) grafikleri. ....                                     | 82 |
| <b>Şekil 24.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>PBDE</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/mL$ tam kan) grafikleri. ....                                      | 83 |
| <b>Şekil 25.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen <b>OCP</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/g$ yağ) grafikleri. ....                                               | 85 |
| <b>Şekil 26.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen <b>indikatör PCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/g$ yağ) grafikleri. ....                                     | 87 |
| <b>Şekil 27.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen <b>dbPCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/g$ yağ) grafikleri. ....                                             | 89 |
| <b>Şekil 28.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen <b>PBDE</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $ng/g$ yağ) grafikleri. ....                                              | 91 |
| <b>Şekil 29.</b> Mide kontrol grubu tam kan, kontrol dokusu ve omentum KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri. ....      | 96 |

|                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 30.</b> Mide malign tümör grubu kan, malign tümör dokusu ve omentum KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri. ....                      | 101 |
| <b>Şekil 31.</b> Mide kontrol ve malign tümör grupları idrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG, o,o'-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeylerine ait box-plot konsantrasyon ( $\mu\text{mol/mol Kreatinin}$ ) grafikleri. ....      | 102 |
| <b>Şekil 32.</b> Mide grubu kontrol ve malign tümörlü mide dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi düzeylerine ait box-plot ( $\text{nmol rezorufin/dk/mg protein}$ ) grafikleri. ....                                                     | 109 |
| <b>Şekil 33.</b> Mide grubu CYP1A aktivitesi ve doku KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli saptanan değerlerin grafikleri.....                                             | 112 |
| <b>Şekil 34.</b> Böbrek gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>OCP</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/mL tam kan}$ ) grafikleri.....                                    | 114 |
| <b>Şekil 35.</b> Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>indikatör PCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/mL tam kan}$ ) grafikleri.....                                 | 116 |
| <b>Şekil 36.</b> Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>dbPCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/mL tam kan}$ ) grafikleri.....                                         | 117 |
| <b>Şekil 37.</b> Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen <b>PBDE</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/mL tam kan}$ ) grafikleri.....                                          | 119 |
| <b>Şekil 38.</b> Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen <b>OCP</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/g yağ}$ ) grafikleri. ....           | 121 |
| <b>Şekil 39.</b> Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen <b>indikatör PCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/g yağ}$ ) grafikleri. .... | 124 |
| <b>Şekil 40.</b> Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen <b>dbPCB</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( $\text{ng/g yağ}$ ) grafikleri. ....         | 126 |

|                                                                                                                                                                                                                                                  |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Şekil 41.</b> Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen <b>PBDE</b> türevlerine ait box-plot konsantrasyon ( <i>ng/g yağ</i> ) grafikleri. ....                       | 128 |
| <b>Şekil 42.</b> Böbrek benign tümör grubu kan, benign tümör çevre dokusu, benign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri. .... | 133 |
| <b>Şekil 43.</b> Böbrek malign tümör grubunda çevre doku, tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeyleri ile kan KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri. ....                      | 143 |
| <b>Şekil 44.</b> Böbrek gönüllü kontrol, benign tümör ve malign tümör grubu idrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG, <i>o,o'</i> -ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeylerine ait box-plot konsantrasyon grafikleri. ....                      | 145 |
| <b>Şekil 45.</b> Böbrek grubu benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre ve malign tümör dokularında ölçülen CYP1A aktivitesi düzeylerine ait box-plot ( <i>nmol rezorufin/dk/mg protein</i> ) grafikleri. ....                        | 157 |
| <b>Şekil 46.</b> Böbrek benign grup benign tümör çevre ve benign tümör doku CYP1A aktivitesi ve KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizinin istatistiksel açıdan önemli saptanan verilerine ait grafikler. ....            | 161 |
| <b>Şekil 47.</b> Böbrek malign grup malign tümör çevre ve malign tümör doku CYP1A aktivitesi ve KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizinin istatistiksel açıdan önemli saptanan verilerine ait grafikler. ....            | 165 |

### Kısaltma Listesi

|                |                                                                                      |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 8-OHdG         | : 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin                                                       |
| ABD            | : Amerika Birleşik Devletleri                                                        |
| dbPCB          | : Dioksin benzeri PCB                                                                |
| DDE            | : Diklorodifenildikloroetilen                                                        |
| DDT            | : Diklorodifeniltri-kloroetan                                                        |
| Dioksin        | : Poliklorodibenzo-p-dioksin                                                         |
| DNA            | : Deoksiribonükleik asit                                                             |
| DSÖ            | : Dünya Sağlık Örgütü (WHO-World Health Organization)                                |
| EPA            | : Amerikan Çevre Koruma Ajansı                                                       |
| GC-ECD         | : Gaz kromatografisi-elektron yakalayıcı deteksiyon                                  |
| GC-MS          | : Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi                                            |
| GSH            | : Glutasyon                                                                          |
| GST            | : Glutasyon-S-transferaz                                                             |
| GSTM1          | : Glutasyon S-transferaz mu 1                                                        |
| GSTP1          | : Glutasyon S-transferaz pi 1                                                        |
| GSTT1          | : Glutasyon S-transferaz teta 1                                                      |
| HCH            | : heksaklorosikloheksan                                                              |
| I.S.           | : İnternal standart                                                                  |
| IARC           | : Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (International Agency for Research on Cancer) |
| KOK            | : Kalıcı organik kirletici                                                           |
| LC-MS/MS       | : Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi                      |
| LOD            | : Tespit sınır değerleri ( Limit of detection)                                       |
| LOQ            | : Ölçüm sınır değerleri (Limit of quantitation)                                      |
| Mn-SOD         | : Mangan bağımlı süperoksit dismutaz                                                 |
| NHL            | : Non-Hodgkin lenfoma                                                                |
| OCP            | : Organoklorlu pestisit                                                              |
| OGG1           | : 8-okzoguanin glikozilaz 1                                                          |
| OR             | : Odds ratio (olasılık oranı)                                                        |
| PBDE           | : Çok bromludifeniller                                                               |
| PCB            | : Çok klorlubifenil                                                                  |
| PZR            | : Polimeraz zincir reaksiyonu                                                        |
| r              | : Korelasyon katsayısı                                                               |
| R <sup>2</sup> | : Regresyon katsayısı                                                                |
| RNA            | : Ribonükleik asit                                                                   |
| ROT            | : Reaktif oksijen türü                                                               |
| SIM            | : Seçilmiş iyon izlenmesi (Selected ion monitoring)                                  |

## Giriş

Kalıcı Organik Kirleticiler (KOK'lar; *persistent organic pollutants-POPs*), fizikokimyasal ve biyolojik olarak parçalanmaya dayanıklı olan ve bu nedenle de doğada uzun süre kalan, lipit çözünürlüğü yüksek, besin zinciri boyunca aktararak biyolojik birikime uğrayan, bu yolla insan sağlığı ve çevre üzerinde zararlı etki olasılığı yüksek kimyasal bileşiklerdir. Bu kimyasallar genellikle yağ dokusunda birikme eğilimindedirler (Agudo ve ark., 2009; Den Hond ve ark., 2009; La Rocca ve ark., 2008; Patterson ve ark., 2008). Gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de KOK'lar, özellikle organoklorlu insektisitler ve bazı endüstriyel kimyasalların üretimleri ve kullanımları yasaklanmıştır. Gelişmiş ülkelerin başında yer alan Amerika Birleşik Devletleri'nde KOK'lara ait yasaklamalar 1969 yılında, Türkiye'de ise 1971 yılında başlamıştır (EPA, 2019; TCÇŞB, 2010). II. Dünya Savaşı'ndan sonra endüstriyel üretimdeki artış ile binlerce sentetik kimyasal kullanıma girmiştir, dolayısıyla kalıcılık ve toksisite riskleri o yıllarda bilinmeyen birçok KOK, yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kısa sürede bu kimyasalların tarım zararlısı (pest) ve bitki hastalıklarının kontrolü nedeniyle tarımsal üretimde ve endüstride önemli yararları gözlenmiştir. Ancak sonraki yıllarda insan sağlığı ve çevre üzerinde toksik etkileri olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. Önemli sayıda KOK, kullanıldığı ve çevreye salındığı noktadan çok daha uzak yerlerdeki insanları ve yabanıl hayatı etkileyebilmektedir (EPA, 2019). Örneğin Nortstrom ve ark. 1988 yılında yayınladıkları çalışmada kutup ayılarının dokularında bazı çok klorlubifenil türevleri (PCB'ler), DDT ve metabolitleri gibi birçok KOK türevinin varlığını göstermişlerdir (Nortstrom ve ark., 1988). Dünya'nın bir bölümüne yayılan KOK'lar rüzgar, su ve göç eden hayvanlar yolu ile orijinal kaynaktan uzaklara taşınırlar. Çoğu KOK'un doğadaki hareketini izlemek zordur; çünkü bu bileşikler farklı çevresel kompartımanlarda (gaz veya havadaki partiküllere tutunmuş halde) olabilir ve doğal ortam içinde kompartıman değiştirebilmektedir. Örneğin; bazı KOK'lar sudan veya toprak yüzeyinden havaya buharlaşarak veya havadaki partiküllere adsorplanarak çok uzaklara taşınabilir. Daha sonra karla, yağmurla veya sis çökmesiyle partiküllere bağlı halde yeryüzüne dönebilirler (Yang ve ark., 2008). KOK'lardan bazıları kimyasal yapı açısından özellikle steroid yapıdaki hormonlara ve tiroid hormonuna benzemelerinden dolayı, bu endojen maddeleri taklit ederek yalancı hormonal etkiye neden olabilmektedirler. Bu yüzden reseptör aracılıklı süreçlerin yer aldığı normal fizyolojik aktivitelerde de

denge­siz­liğe ne­den ola­bilir­ler (Kelce ve ark., 1995). Ay­rı­ca li­te­ra­tür­de KOK’ların ve me­ta­bolit­le­rinin ok­si­da­tif stre­se de ne­den ol­du­ğuna gös­te­ren çalı­şma­lar var­dır (Gurer-Orhan ve ark., 2006; C. H. Lin ve ark., 2009; T. Lin ve ark., 2009). KOK’ların bu şe­kil­de yayı­lımları ve ku­lanıl­ma­ları­yla be­ra­ber or­ta­ya çı­kan tok­sik et­ki­le­rin sap­tan­ması, in­san sağ­lığı açısı­ndan duyulan en­di­şeler­in art­ma­sına ne­den ol­muştur. İn­san­lar­da ya­pı­lan bir­çok epi­de­mi­yo­lo­jik çalı­şma­da KOK’lara ma­ruz kal­ma ile öze­l­likle kan­ser gi­bi çe­şit­li ha­sta­lık­ların ge­liş­me riski­nin ol­du­ğu ve bu riskin arta­bi­le­ce­ği gös­te­ril­miş­ti­r (Bencko ve ark., 2009; Brody ve ark., 2007; Sergeev ve Carpenter, 2010).

Bu tez çalı­şma­sın­da KOK’ların kan­ser ha­sta­lığı ile ola­sa iliş­ki­si in­ce­len­miş­ti­r. Bu bağ­lam­da KOK’ların, büyük or­anda oral yol­dan ma­ruz kalın­ma ihtimali ne­deni­yle mide do­ku­sun­da ve ana atıl­ım or­ganı ol­ma­sının yanı sıra bi­yo­trans­for­ma­syon ka­pa­si­te­si­ne de sa­hip olan böbrek do­ku­sun­da göz­le­nen kan­ser ha­sta­lığı ile ola­sa iliş­ki­si araş­tırıl­mış­ti­r. Bu tez çalı­şma­sın­daki en önem­li iki he­de­ften ilki in­san­da bu iki do­ku yanın­da adi­pöz ve kan­da ölçü­len KOK kon­san­tra­syon­la­rının midede ve böbrekte olu­şan kan­ser ha­sta­lığı ile iliş­ki­sinin araş­tırıl­ması, ikincisi ise kan KOK kon­san­tra­syon­ları ile do­ku KOK kon­san­tra­syon­ları ara­sin­da bir iliş­ki olup ol­ma­dı­ğının belirlenmesidir. İlkinde mide ve böbrek do­ku­sun­da pri­mer tümör ge­liş­iminde KOK’ların payı araş­tırıl­mış­ti­r, ikinci he­de­fte ise ya­sa­klan­ma­ları­na ra­ğ­men dayanıklılıkları ne­deni­yle uzun süre fi­zik­sel çevremizde bulunacakları düşü­nü­len KOK türev­le­rinin bi­yo­lo­jik izlenmesinde iç or­gan­lara kıyasla çok daha kolay ulaşılabilen kanın to­tal vü­cut KOK kon­san­tra­syonu için bi­yo­gösterge olarak ku­lanıl­ıp ku­lanıl­ma­ya­ca­ğı belirlenmiş­ti­r. Yanı sıra söz konus­u kir­leticilerin hücre­sel makromoleküller olan deoksi­ri­bonükleik asit (DNA) ve pro­tein­ler üzerindeki ok­si­da­tif hasar ka­pa­si­te­le­rinin sap­tan­ması da he­de­flen­miş­ti­r. Bu bağ­lam­da çalı­şma­ya ka­tı­lan hasta ve sağ­lıklı gönüllülerden alınan idrar örne­k­le­rinde DNA ok­si­da­tif hasar pa­ra­metresi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve pro­tein ok­si­da­tif hasar ü­rün­le­ri olan o,o'-ditirozin, nitrotirozin ve klorotirozin kon­san­tra­syon­ları ölçülmüş­ti­r. Son olarak da ölçülecek KOK türev­le­rinin bi­yo­trans­for­ma­syonunda ve DNA hasar onarımında görev alan baş­lı­ca enzimlerin her bir ha­sta­da ve sağ­lıklı gönüllüde ge­netik po­li­mor­fiz­m sıkılıkları ve ak­ti­vi­te­le­rinin sap­tan­ması ile, ola­sa po­li­mor­fiz­m ve enzim ak­ti­vi­te fark­lı­lığı ile do­ku KOK kon­san­tra­syon­ları ya da mole­kül­er hasar dere­ce­si ara­sin­da bir iliş­ki olup ol­ma­dı­ğı araş­tırıl­mış­ti­r.

## Genel Bilgiler

### 2.1. KOK'lar

KOK'lar çevreye salındıklarında fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak çevrede uzun süre kalan, toprakta, havada ve suda dağılım gösteren, canlıların yağlı dokularında biriken (besin zincirinde üst trofik düzeylere çıkıldıkça konsantrasyonları giderek artar), insanları ve yabanıl hayatı olumsuz etkileyen kimyasallardır (UNEP, 2017). KOK'lar birbirlerinden çok farklı kimyasal yapılara sahiptirler. Yapılarındaki halojenler nedeniyle biyolojik ve kimyasal parçalanmaya karşı dayanıklı bileşiklerdir. KOK'lar uzun süre etki gösterebilmeleri için parçalanmaya dayanıklı olacak şekilde tasarlanıp sentezlenmişlerdir. Örneğin organoklorlu pestisitler (OCP'ler) uzun süre çevresel faktörlerden etkilenmeden tarım ürünlerini korumaları hedeflenerek üretilmişlerdir. Böylece birçok tarım ürünü tarımsal zararlılardan etkilenmeden daha fazla hasat verebilmektedir. Benzer şekilde PCB'ler ve çok bromludifenileterler de (PBDE'ler) uzun süre stabilitelerini korumaları, dolayısıyla hedeflenen etkilerini mümkün olduğunca uzun süre gösterebilmeleri amacıyla üretilmiş kimyasallardır. Şayet bu maddelerin parçalanma hızları yüksek olsaydı, yalıtım amaçlı ve alevlenmeyi geciktirici olarak konuldukları her türlü cihazı ve eşyayı yangına karşı korumaları mümkün olamayacaktı. KOK'ların topraktaki ve sedimentteki yarılanma ömürleri on yıllarca sürebilir, havadaki yarılanma ömürleri ise günlerle ifade edilmektedir. Bu maddelerin sudaki çözünürlükleri çok düşük ve yağda çözünürlükleri yüksektir. Lipofilik olmalarından dolayı organizmada yağlı dokularda birikme eğilimi göstermektedirler. Bu kimyasal dayanıklılık nedeniyle biyotransformasyonları da yavaştır ve yağlı dokularda birikme eğilimleri nedeniyle besin zinciri boyunca her bir trofik düzeyde giderek artan konsantrasyonlarda birikmektedirler (Jones ve de Voogt, 1999).

İnsan sağlığı ve çevrenin genel olarak KOK'lardan korunması amacıyla *Birleşmiş Milletler Çevre Programı* (UNEP) tarafından KOK'lara ilişkin *Stockholm Sözleşmesi* hazırlanmış, Mayıs 2001 yılında Türkiye dahil 90 ülke tarafından imzalanmış ve 2004 yılında yasal olarak yürürlüğe girmiştir. 172 ülke ve bir bölgesel ekonomik entegrasyon örgütü tarafından kabul edilen bu sözleşmeye göre daha önce 2001'de *Kirli Düzine* (*Dirty Dose*) olarak adlandırılan 12 çevresel kirleticiye 2009 yılında 9 kirletici daha eklenmiştir. *Kirli Düzine* içinde olan ve 23 Mayıs 2001'de sözleşme

metninde yer alan 12 kimyasal madde ve Haziran 2017’de güncellenen 16 yeni KOK türevi madde **Tablo 1**’de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Stockholm Sözleşmesi’nde yer alan KOK’lar (TCCŞB, 2010; UNEP, 2020).

| <b>Dirty Dosen</b><br>(23 Mayıs 2001)                                                                                                                                                                                                             | <b>Yeni 16 KOK Türevi</b><br>(Haziran 2017)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aldrin, Klordan,<br>Diklorodifeniltrikloroetan (DDT),<br>Dieldrin, Endrin, Heptaklor, Mireks,<br>Toksafen, Hekzaklorobenzen,<br>Poliklorlu bifeniller (PCB),<br>Poliklorludibenzo- <i>p</i> -dioksin (dioksin),<br>Poliklorludibenzofuran (furan) | Klordekan, Hekzabromobifenil, Lindan,<br>$\alpha$ -hekzaklorosikloheksan ( $\alpha$ -HCH),<br>$\beta$ -hekzaklorosikloheksan ( $\beta$ -HCH),<br>Tetrabromodifenil eter (PBDE 40-81)<br>ve Pentabromodifenil eter (PBDE 82-<br>127),<br>Hekzabromodifenil eter (PBDE 128-<br>169) ve Heptabromodifenil eter (PBDE<br>170-193), Perflorooktan Sülfonil asit ve<br>tuzları, Perflorooktan sülfonilflorit,<br>Pentaklorobenzen,<br>Hekzabromosiklododekan,<br>Hekzaklorobutadien, Dekabromodifenil<br>eter, kısa zincirli klorlu parafinler |

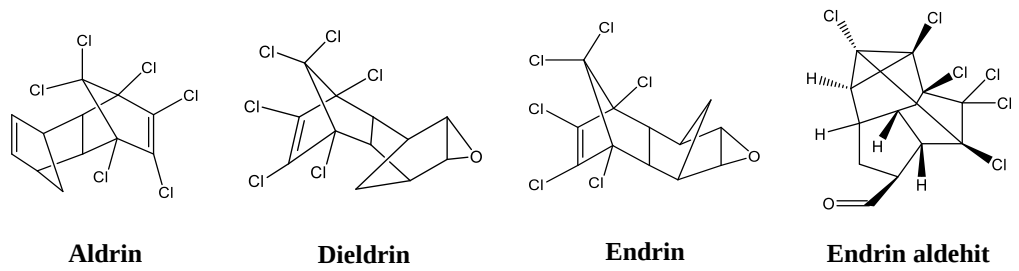
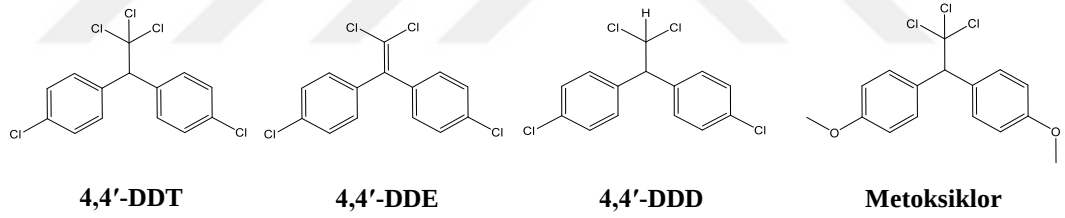
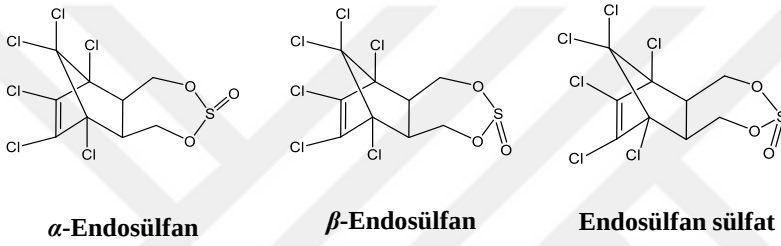
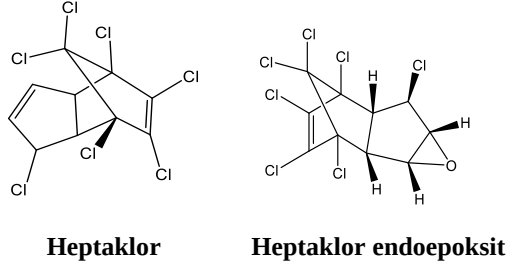
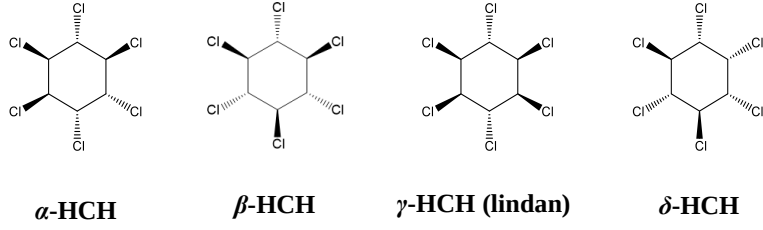
Son düzenlemeye kadar bazılarının üretim ve kullanımları sınırlı olan bu KOK’ların üretimi, kullanımı, ithali ve emisyonları tamamen yasaklanmış, atık ve stoklarının yönetimi ile birlikte 2025 yılına kadar ortadan kaldırılmaları, taraf olan ülkelerin yükümlülükleri arasında sayılmıştır. Ülkemiz, KOK’lara ilişkin Stockholm Sözleşmesi’ni 23 Mayıs 2001’de imzalamış ve sözleşme 14 Nisan 2009 tarihinde 5871 sayılı Kanun olarak Türkiye Büyük Millet Meclisi onayından geçmiş, Bakanlar Kurulunca kabul edilerek 30 Temmuz 2009’da da yayımlanmıştır. Sözleşme, 12 Ocak 2010 tarihinde Türkiye için resmen yürürlüğe girmiştir (TCCŞB, 2010; UNEP, 2017).

## 2.2. Maruz Kalma Yolları

1940'lı yıllarda endüstriyel gelişimin hızla ilerlemesiyle insanoğlunun hayatına birçok yeni kimyasal madde girmiştir. Üretilen bu kimyasallar ilk önceleri yararlı etkileri nedeniyle oldukça fazla oranlarda kullanılmıştır. Gelişen teknolojiyle bu kimyasalların insan sağlığı üzerine zararlı etkileri ortaya çıkmaya başlamıştır. Geçen zaman içerisinde düzenleyici kuruluşlar ve yasa koyucular, bu maddelerin kullanımlarını ya yasaklamışlar ya da kısıtlama yoluna gitmişlerdir. KOK'lar da bu kimyasalların içerisinde yer alan parçalanmaya dayanıklı olan kimyasallardır. KOK'lar yasaklanmış veya kısıtlanmış olmasına rağmen, dayanıklılıkları sebebiyle hala daha bu maddelerin çevrede bulunmaları ve toksik etkilerinin saptanmaya devam etmesi, bilim insanlarını KOK'ların maruziyet yollarını araştırmaya yöneltmiştir. KOK'lar yüksek oranda yağda çözünürlük özelliklerinden dolayı yapılan çalışmalarda anne sütünde saptanmıştır ve bebekler için bir maruziyet kaynağı oluşturmaktadır (Cok ve ark., 2009; Cok ve ark., 2012; Darnerud ve ark., 2010). KOK'ların anne sütünde saptanması, annelerin de bu maddelere maruz kaldıklarının bir göstergesidir. İnsanlar KOK'lara genel olarak solunum yoluyla maruz kalabilirler. KOK'lar havadaki partiküllere adsorbe olduğu ayrıca havadaki partiküllere tutunarak uzun mesafeleri kat ettikleri bilinmektedir (Macdonald ve ark., 2003). Ayrıca KOK'ların bu taşınımaları gıdaları da kontamine edebilir ve insanlar bu maddelere istemsiz bir şekilde diyet yoluyla da maruz kalabilirler (Linares ve ark., 2010; Tornkvist ve ark., 2011). İnsanların KOK'lara maruz kalma yollarından bir diğeri de mesleki maruziyettir. Literatürde, tarımsal faaliyetlerde çalışanların ve elektronik çöp ayıklama işleminde çalışanların KOK'lara maruz kaldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Bi ve ark., 2007; Lekei ve ark., 2014).

## 2.3. OCP'ler

OCP'ler, halojenli organik yapıda, büyük çoğunluğu insektlere karşı kullanıldığından dolayı 'organoklorlu insektisitler' olarak da adlandırılan sentetik bileşiklerdir. Tarımsal ürünlerin korunması yanında vektör hastalıklarının yok edilmesi yoluyla insan sağlığı için oldukça yararlı olduklarından dolayı 1940-1960 yılları arasında çok miktarlarda üretilip kullanılmışlardır. Bu tez çalışması kapsamında analiz edilen OCP türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri **Şekil 1**'de gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Tez çalışması kapsamında analizi yapılan OCP türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri.

### 2.3.1. OCP'lerin Kullanımı

1940'lı yıllardan 1960'lı yıllara kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve birçok Avrupa ülkesinde organoklorlu pestisitler tarımda ve malarya kontrol programlarında kullanılmıştır (Hayes ve Laws, 1991). 1940'lı yıllarda ise bazı organoklorlu pestisitler (DDT ve fenoksi asit türevi herbisitler) tanınmaya başlanmıştır (Hodgson, 2004). Türkiye'de pestisit kullanımı 1960'larda her türlü peste karşı DDT kullanımıyla başlamaktadır (Kolankaya, 2006). Uzun süreli kullanımı sonrasında OCP'lerin ortaya çıkan zararlı etkileri fark edilmesiyle 1970'lerde birçok gelişmiş ülkede yasaklanmış veya kullanımı ciddi bir şekilde sınırlandırılmıştır. Lakin bazı bölgelerde malarya hastalığını kontrol altına almak için ve tarım zararlıları ile mücadele etmek için kullanılmaya devam etmektedir (Barlas ve ark., 2006). Yapılan çalışmada hala daha az gelişmiş ülkelerde OCP türevi olan DDT'nin bazı hastalıklarla (malarya, sarıhumma ve leishmaniosis'e karşı vektör kontrol programlarında) mücadelede kullanıldığı gösterilmiştir. (Miranda ve ark., 2008). Ülkemizde ise OCP'lerin kullanımı 1945'te haşerelerle mücadele etmek üzere başlamıştır (Barlas ve ark., 2006; Erdogrul, 2008). Özellikle 1960'lı ve 1970'li yıllara gelindiğinde kullanım oranları fazlasıyla artmıştır (Cok ve ark., 1997; Erdogrul, 2008; Erdogrul ve ark., 2005). 1970'li yılların sonlarına doğru ise OCP'lere ait toksisite verilerinin artması sonucu kullanımlarına ait kısıtlamalar başlamıştır (Bakan ve Ariman, 2004).

### 2.3.2. OCP'lere Maruz Kalma Yolları

Tarımda zararlı organizmalarla (pest) mücadele etmek ve malarya hastalığını kontrol altına almak amacıyla üretilen OCP'ler hem hava hareketleriyle hem de sularla dünya üzerinde geniş çaplı bir dağılıma neden olmuştur (Hayes ve Laws, 1991; Macdonald ve ark., 2003). OCP'lerin dünya çapında geniş bir yayılım göstermesi, insanların bu maddelere birçok kaynaktan maruz kalabileceğini göstermektedir. İnsanların OCP'lere ana maruziyet kaynağı diyet yoluyla olmaktadır. OCP'lerle kontamine sularla yaşayan balıkların ve kontamine tarımsal ürünlerin tüketilmesi, diyet yoluyla OCP maruziyetinin nedenleridir (Tornkvist ve ark., 2011). Ayrıca mesleki olarak da OCP'lere maruz kalınmaktadır (Bi ve ark., 2007; Lekei ve ark., 2014). OCP'lere ait bir başka maruziyet yolu anne sütüdür (Cok ve ark., 2012). Ayrıca literatürde plasentada ve umbilikal kordon kanında OCP'lerin saptandığını gösteren çalışmalar yer

almaktadır (Qu ve ark., 2010; Saxena ve ark., 1981).

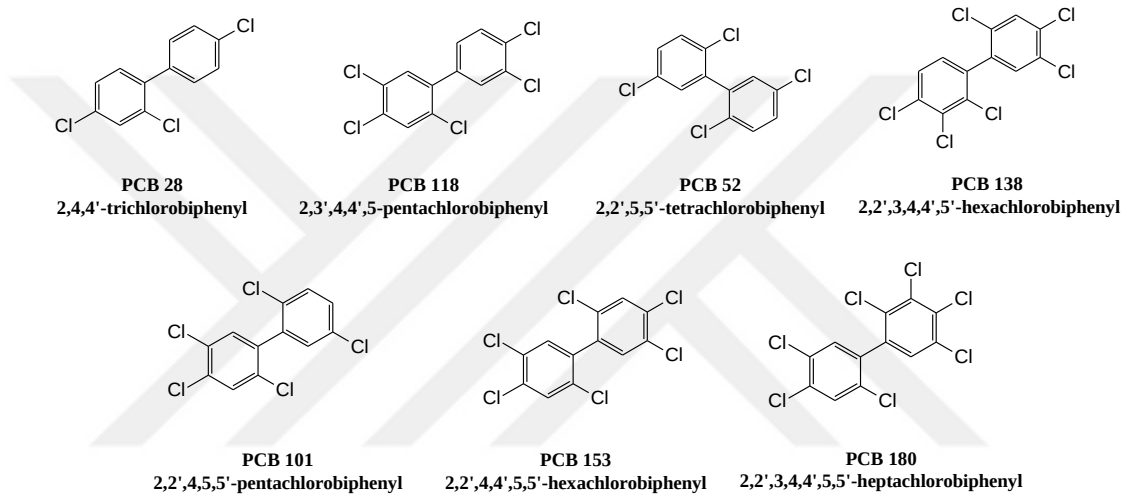
### 2.3.3. OCP'lerin Toksik Etkileri

OCP'ler kullanımları ile birlikte çevrede yaygın bir şekilde dağılım göstermeye başlamışlardır. Bilimsel ilerleme ile birlikte OCP'lere ait çeşitli toksik etkiler ortaya çıkmaya başlamıştır. OCP'lerin neden olabileceği sağlık sorunlarının ortaya çıkmasıyla OCP'lere karşı duyulan sağlık kaygıları artmış ve OCP'lere ait toksik etkiler bilimsel olarak araştırılmıştır. Brauner ve ark. 2012 yılında yayınladıkları prospektif çalışmada, Danimarka'da yaşayan insanların kalça bölgelerinden biyopsi ile alınan adipöz doku örneklerinde 8 pestisit ve 10 PCB türevinin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Analiz ettikleri KOK türevlerinden 4,4'-diklorodifenildikloroetilen (4,4'-DDE) en yüksek konsantrasyonda saptanan türev olmuştur. Araştırmacılar, erkeklerde adipöz dokuda kadınlara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda saptanan 4,4'-DDT'nin, Non-Hodgkin lenfoma (NHL) gelişme riski ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Erkeklerde saptanan bu ilişkinin sebebinin cinsiyetler arasındaki biyotransformasyon farklılığı olabileceği ve ayrıca kadınların bu bileşiklerin anne sütü ile de vücuttan uzaklaştırabildikleri için erkeklere kıyasla risk altında olmadıkları şeklinde yorumda bulunmuşlardır (Brauner ve ark., 2012). Fleming ve ark. beyin dokularında yaptıkları çalışmada dieldrin düzeyleri ile Parkinson hastalığı arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar yüksek lipit çözünürlüğüne sahip olan dieldrinin Parkinson'a neden olabilecek potansiyel etiyolojik bir ajan olarak araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (Fleming ve ark., 1994). Lindan ve dieldrin, dopaminerjik nöronlarda toksik etkiye neden olmaktadır (Ortiz Martinez ve Martinez-Conde, 1995; Sanchez-Ramos ve ark., 1998). Substantia nigra'da bu pestisitlerin konsantrasyonlarının artması, doğrudan Parkinson hastalığında kritik olan dopaminin konsantrasyonunda azalmaya neden olabilmektedir (Corrigan ve ark., 2000). Hatcher ve ark. tarafından 2007 yılında yayınlanan çalışmada dieldrine maruz bırakılmış farelerin nigrostriatal dopamin sisteminde değişimler saptamışlardır. Araştırmacılar dieldrinin farelerde oksidatif hasarda artışa, dopamin taşıyıcı ekspresyonunda ve fonksiyonunda azalmaya ve striatuma  $\alpha$ -sinüklein ekspresyonunda azalmaya neden olduğunu saptamışlardır ve Parkinson hastalığı gelişmesiyle ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Hatcher ve ark., 2007).

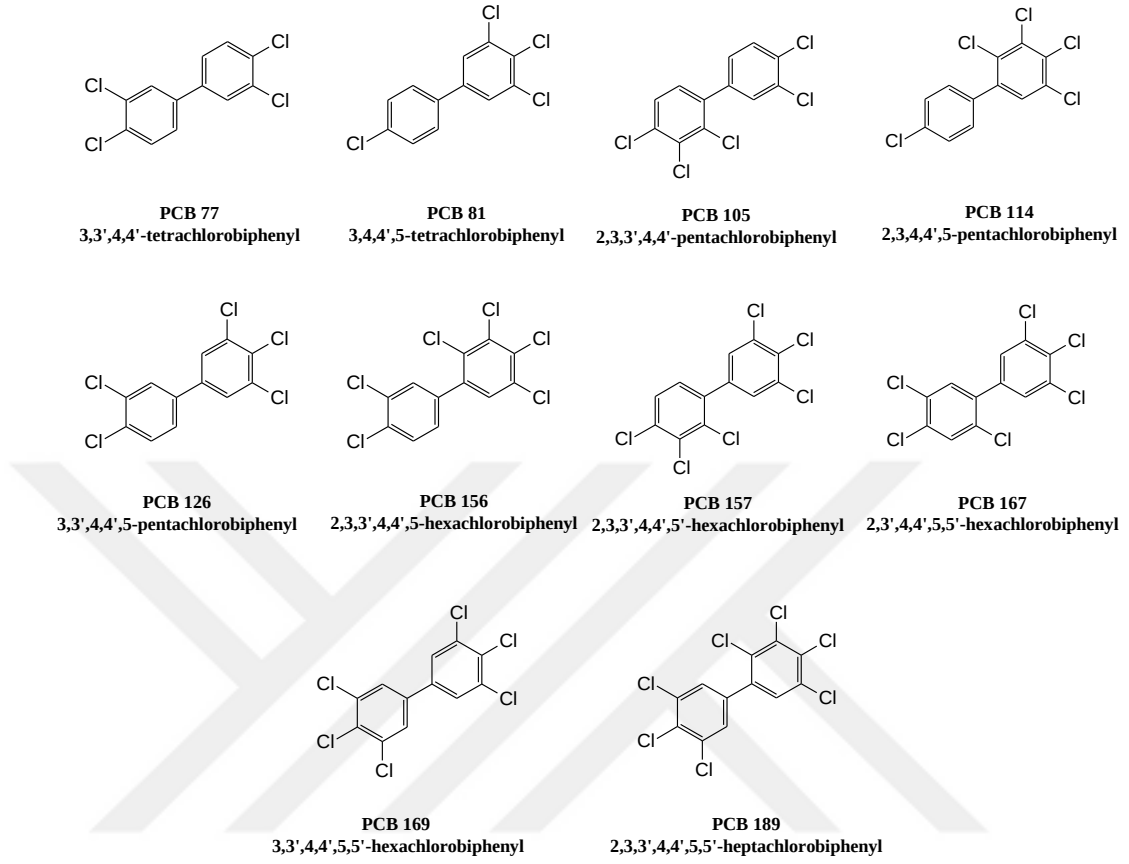
## 2.4. PCB'ler

PCB'ler iki adet fenil halkası içeren, yapısında klor atomu içeren sentetik kimyasal maddelerdir (WHO, 2000). Teorik olarak 209 adet PCB türevi bulunmaktadır, fakat ticari olarak karışım halleriyle birlikte yaklaşık 130 adet PCB kullanımdadır . Bu tez çalışması kapsamında analiz edilen PCB türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri, *Şekil 2*'de gösterilmiştir.

### *İndikatör PCB'ler*



### *Dioksin benzeri PCB'ler (dbPCB'ler)*



**Şekil 2.** Tez çalışması kapsamında analizi yapılan PCB türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri.

#### **2.4.1. PCB'lerin Kullanımı**

PCB'ler kimyasal bozunmaya dayanıklı bileşiklerdir. PCB'ler iyi derecede yalıtıcıdır ve kaynama dereceleri yüksektir. Bu özelliklerinden dolayı PCB'ler elektrikli transformatörler ve kondansatörlerde yalıtım amaçlı kullanılmışlardır. Ayrıca PCB'ler transformatörlerde ve büyük kapasitörlerde, ısı iletimi ve hidrolik sistemlerinde, vakum pompalarında, floresan lambaların balast kapasitörlerinde, boyalarda, yapıştırıcı ve karbonsuz kopya kağıdı imalatında, hareketli parçaları yağlama malzemesi ve kesici yağı olarak da kullanılmıştır (EPA, 2020).

#### 2.4.2. PCB'lere Maruz Kalma Yolları

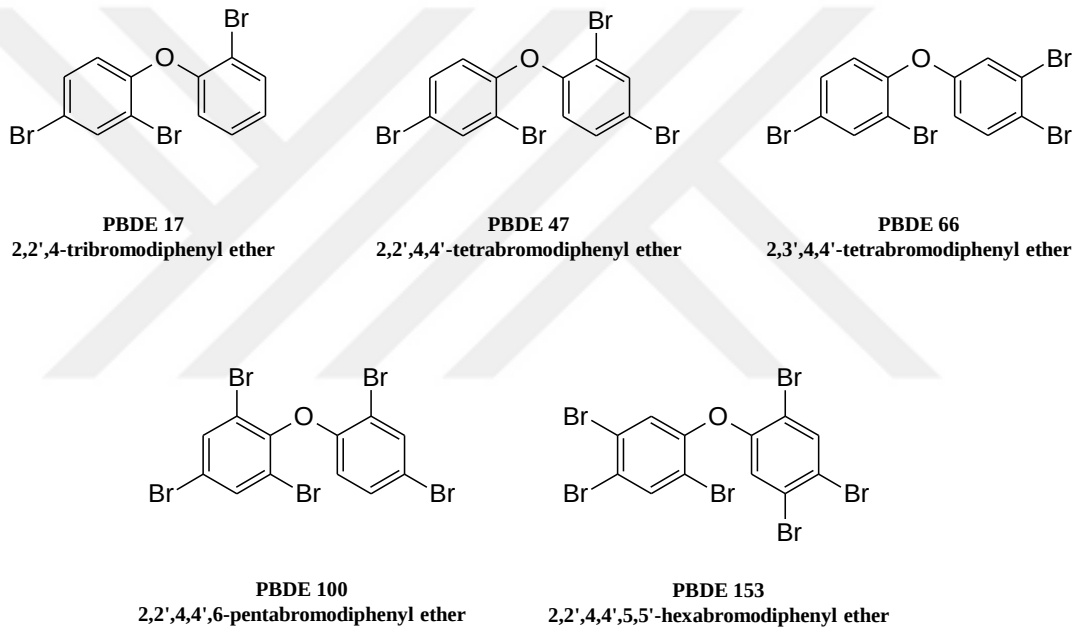
İnsanlar PCB'lere genellikle kontamine yiyeceklerin tüketilmesiyle maruz kalmaktadırlar (ATSDR, 2000). Bu bileşikler yağda çözünür ve biyoakümüle olmaktadır. Literatürde kontamine et ürünleri, balıklar, meyve ve sebzelerin tüketilmesiyle PCB'lere maruz kalınabileceği gösterilmiştir (Bocio ve ark., 2007; Grassi ve ark., 2010; Voorspoels ve ark., 2008). Gelişmiş ülkelerde yaşayanlarda, özellikle de gıdaların kontaminasyonundan kaynaklanan belli miktarda PCB türevleri saptanmıştır (Institute of Medicine, 2003). Solunum yolu da olası maruz kalma yollarındandır. Hayvan çalışmalarında, PCB'lerin solunmasının önemli bir maruz kalma yolu olduğunu ve solunan havada bulunan PCB'lerin biyolojik olarak birikebileceğini ve patolojik değişikliklere neden olabileceği gösterilmiştir (Casey ve ark., 1999). PCB'lere mesleki olarak da maruz kalınabilmektedir; kapasitör üretiminde ve elektronik cihazların ayrıştırılmaları ile ilgili işlemlerde çalışanların kanlarında birçok PCB türevi saptanmıştır (Maroni, Colombi, Arbosti, ve ark., 1981; Maroni, Colombi, Cantoni, ve ark., 1981; Wittsiepe ve ark., 2015). PCB'lere maruziyetin bir başka yolu da anne sütüdür. Literatürde anne sütünde saptanmış birçok PCB türevine ait çalışma bulunmaktadır (Fangstrom ve ark., 2005; Wittsiepe ve ark., 2007).

#### 2.4.3. PCB'lerin Toksik Etkileri

PCB'ler hücrelerde bulunan makromoleküller üzerinden toksik etkilerini göstermektedirler. Yapılan birçok *in vivo* ve *in vitro* çalışmada PCB'lerin proteinlere, ribonükleikasite (RNA'ya) ve DNA'ya kovalan bağlanarak katım ürünlerinin oluştuğu ve DNA'nın çift zincirli sarmalında kırılmayı kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Morales ve Matthews, 1979; Shimada, 1976; Shimada ve Sato, 1978; Stadnicki ve ark., 1979; Wong ve ark., 1979; Wyndham ve Safe, 1978). PCB'ler toksik etkilerini doğrudan gösterebilirken, metabolitlerinin de toksik etkiye neden olduğu gösterilmiştir. PCB'lerin biyotransformasyon ürünü olan hidroksil türevlerin *in vitro* ortamda oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiği bildirilmiştir (Narasimhan ve ark., 1991; Sivalingan ve ark., 1973).

## 2.5. Çok Bromlu Difenilereterler (PBDE)

PBDE'ler, laboratuvarında fenol molekülü ile bromobenzenin tepkimesi sonucu ortaya çıkan bileşiğin, daha sonra alüminyum III bromür veya demir III bromür (*Friedel Kraft* katalizi) ile halkanın diğer pozisyonları bromlanan, degradasyona dayanıklı sentetik kimyasallardır (Rahman ve ark., 2001). PBDE'lerin genel kimyasal formülü  $C_{12}H_{(0-9)}Br_{(1-10)}O$ 'dır, yapıda bulunan hidrojen ve brom atomlarının sayısı her zaman 10'a eşittir. Teorik olarak brom atomlarının sayısı ve pozisyonuna göre 209 adet kimyasal yapı olasılığı vardır ve bunlar tekli bromludan onlu bromludifenil eterlere kadar 10 gruba ayrılmaktadırlar (Darnerud ve ark., 2001). Bu tez çalışması kapsamında analiz edilen PBDE türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri **Şekil 3**'te gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Tez çalışması kapsamında analizi yapılan PBDE türevlerinin isimleri ve açık kimyasal formülleri.

### 2.5.1. PBDE'lerin Kullanımı

*Dünya Sağlık Örgütü*'nün (DSÖ; World Health Organisation -WHO-) 1994 yılındaki verilerine göre PBDE'ler polistiren köpükler ve epoksi reçineler gibi birçok polimere eklenmektedir (WHO, 1994). Günlük yaşantımızda kullandığımız elektrikle çalışan ve ısınma olasılığı yüksek olan bilgisayardan diğer elektronik ürünler ve her türlü

elektrikli cihazlara, televizyon, tekstil, halı mobilya gibi tüketici ürünlerine ısınma kaynaklı alev alma olasılığını azaltmak için eklenmişler (Birnbaum ve ark., 2003; Rahman ve ark., 2001).

### **2.5.2. PBDE'lere Maruz Kalma Yolları**

İnsanlar PBDE'lere kontamine yiyecekleri tüketerek maruz kalmaktadırlar. PBDE'lerce kontamine olmuş tarımsal ürünlerin, kırmızı et ürünlerinin, kümes hayvanlarının ya da balık ürünlerinin tüketilmesiyle insanlar bu maddelere maruz kalırlar. PBDE'lere maruziyetin bir başka yolu iç mekanlardır. İç mekanlardaki tozların PBDE düzeyleri ile insanların ve evcil hayvanların kanlarında ölçülen PBDE konsantrasyonu arasında istatistiksel açıdan önemli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Dye ve ark., 2007). İç mekanlarda bulunan eşyalardan çevreye salınan PBDE'ler, maruziyetin ana kaynağını oluşturmaktadır. Ayrıca PBDE'lere mesleki olarak da maruz kalınmaktadır. Elektronik cihazların parçalanması ve geri dönüşümü yapılan işyerinde çalışanların kanlarında PBDE türevleri saptanmıştır (Sjodin ve ark., 1999). Ayrıca çöpleri ayıklayarak ekonomik anlamda geçimlerini sağlayan bireylerin serum örneklerinde de PBDE'lere rastlanmıştır (Athanasiadou ve ark., 2008).

### **2.5.3. PBDE'lerin Toksik Etkileri**

PBDE'lerin toksik etkilerini endokrin sistem üzerinden (endokrin bozucu etki) veya sinir sistemi üzerinden (nörotoksisite) gösterebilirler. PBDE türevleri, tiroid hormonu homeostazını bozarak endokrin bozucu etkiye neden olmaktadır (Birnbaum ve Staskal, 2004; Darnerud ve ark., 2001). PBDE'ler kimyasal yapıca tiroid hormonuna benzerlik gösterirler ve endojen hormonlarla yarışmalı olarak tiroid hormon reseptörlerine bağlanmaktadır. PBDE'ler karaciğer fonksiyonlarını etkileyerek çoğunlukla tiroksinin (T4'ün) normalin üzerinde elimine olmasına neden olmaktadır (Ellis-Hutchings ve ark., 2006). Tong Zhou ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmada, PBDE karışımına akut olarak maruz bırakılan sıçanlarda hipotiroksinemi ve üridindifosfoglukronil transferaz (UDPGT) aktivitesinde artış gözlemişlerdir (Zhou ve ark., 2001). Ayrıca PBDE'lerin serum T4 seviyesini düşürdüğü literatürde yer alan birçok çalışmada da gösterilmiştir (Rice ve ark., 2007; Skarman ve ark., 2005; Zhou ve ark., 2002). Tiroid hormonları ayrıca beyin

gelişiminde önemli rol oynamaktadırlar ve PBDE'lere bağlı olarak ortaya çıkabilecek nörotoksisitenin nedeni, T4 hormon seviyesindeki azalma olabilir (Haddow ve ark., 1999). PBDE'ler fetüs gelişiminde ana hedef olarak sinir sistemini etkilemektedirler (Branchi ve ark., 2003; Costa ve Giordano, 2007; McDonald, 2005). Literatürde yer alan kemiricilerle yapılan çalışmalarda doğum öncesi ve sonrasında PBDE'lere maruziyet ile lökomotor aktivite ve öğrenmede, ayrıca davranış kalıbında önemli değişiklikler olduğu saptanmıştır (Branchi ve ark., 2002; Branchi ve ark., 2003; Dufault ve ark., 2005; Eriksson ve ark., 2001; Gee ve Moser, 2008; Rice ve ark., 2007; Viberg ve ark., 2003; Viberg ve ark., 2006). Stoker ve ark. penta türevi PBDE'lerin anti-androjenik etki gösterdiklerini saptamışlardır (Stoker ve ark., 2005). Penta türevi PBDE'lerin ayrıca pubertede gecikmeye ve folikül oluşumunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (Lilienthal ve ark., 2006). Birchmeier ve ark. tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, PBDE'lerin hücre canlılığını azalttığı, apoptozis ve nekrozu arttırdığı gösterilmiştir (Birchmeier ve ark., 2005).

## **2.6. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansına (IARC'ye-International Agency for Research on Cancer) Göre KOK'ların Karsinogenisite Sınıflandırması**

IARC, DSÖ'nün bünyesinde yer alan ve kimyasalların karsinojenik potansiyellerine göre sınıflandırılmasından sorumlu olan bilimsel bir kuruluştur (IARC, 2020). IARC, kimyasalları karsinogenisitelere göre 4 gruba ayırmaktadır. Bunlardan ilki *Grup 1 Karsinogenler*'dir. Bu grupta insanlarda kansere neden olduğuna dair yeterli kanıt bulunan kimyasallar yer almaktadır. Herhangi bir kimyasalın bu kategoride yer alması için deney hayvanlarında kansere neden olduğuna dair yeterli kanıt ve maruz kalan insanlarda kansere neden olduğuna dair güçlü kanıtlar olmalıdır. *Grup 2* kendi içerisinde insanlarda karsinojenik etkiye dair kanıtların derecesine göre *Grup 2A* ve *Grup 2B* olmak üzere ikiye ayrılır. *Grup 2A*'da yer alan kimyasalların insan çalışmalarına ait verilerin kısıtlı olduğu ve deney hayvanlarında yeterli veri olduğu görülmektedir. *Grup 2B*'de ise, insan çalışmalarına ait verilerin kısıtlı olduğu ve deney hayvanlarında *2A*'ya göre daha az veri olduğu görülmektedir. *Grup 3*'te yer alan kimyasalların insanda karsinojenik olduğuna dair yeterli veri yoktur, deney hayvanlarına ait karsinogenisite verileri ise ya yetersiz, ya da sınırlıdır (IARC, 2019a). **Tablo 2'**de IARC sınıflandırmasını örnekleriyle birlikte özetlenmektedir.

**Tablo 2.** IARC tarafından yapılan karsinojenisite sınıflandırması ve KOK'lar (IARC, 2021).

| Grup No                                                                 | Karsinojenisite                                             | Kimyasal Sayısı   | KOK'lar                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------|
| <i>Grup 1</i><br>(Carcinogenic to humans)                               | İnsanlarda karsinojenik etkili olanlar                      | 120 adet kimyasal | PCB'ler, $\gamma$ -HCH                                     |
| <i>Grup 2A</i><br>(Probably carcinogenic to humans)                     | İnsanlarda muhtemelen karsinojenik etkili olanlar           | 81 adet kimyasal  | 4,4'-DDT, Dieldrin, Aldrin                                 |
| <i>Grup 2B</i><br>(Possibly carcinogenic to humans)                     | İnsanlarda olası karsinojenik etkili olanlar                | 299 adet kimyasal | Heptaklor, HCH'ler ( $\alpha$ -, $\beta$ - ve $\delta$ -). |
| <i>Grup 3</i><br>(Not classifiable as to its carcinogenicity to humans) | İnsanlarda karsinojenik etkili olarak sınıflandırılmayanlar | 502 adet kimyasal | Endrin, Metoksiklor                                        |

## 2.7. Amerikan Çevre Koruma Ajansı'na (EPA) Göre KOK'ların Karsinojenisite Sınıflandırması

EPA, ABD'de çevre kirliliği konusunda kaygıların artması üzerine 1970'te kurulmuş olan bir kuruluştur. Çalışma amacı çevresel izlemelerde bulunup çevreyi koruma adına standartların belirlemektir. IARC'nin yanı sıra EPA kuruluşunun da kimyasal maddeleri karsinojenik potansiyellerine göre sınıflandıran kendi ölçütleri bulunmaktadır.

EPA 1986 yılında ilk karsinojenisite risk değerlendirme kılavuzunu yayınlamış ve sonrasında 1996, 1999 ve 2005 yıllarında '*Karsinojen Risk Değerlendirmesi İçin Kılavuz Önerisi*', '*Karsinojen Risk Değerlendirmesi için Kılavuz İlkeleri İnceleme Taslağı*' ve '*Karsinojenler için Risk Değerlendirme Kılavuzu*' başlıkları altında güncellemeler yapmıştır. EPA karsinojenik etkiye neden olabilecek kimyasalları 5 grupta sınıflandırmıştır, bunlardan ilki 'İnsanlarda Karsinojenik Etkili Olan Kimyasallar' (*Carcinogenic to Humans*) grubudur. Bu grupta insanlarda kansere neden olduğuna dair yeterli düzeyde kanıtları içeren epidemiyolojik çalışmaların olduğu kimyasallar yer almaktadır. İkinci grup ise 'İnsanlar için Karsinojenik Etkili

Olma İhtimali Yüksek Olan Kimyasallar' (*Likely to be Carcinogenic to Humans*) grubudur. Bu grupta insanlarda kansere neden olduğuna dair yeterli düzeyde kanıtları olmayan ancak hayvan çalışmalarında kansere neden olduğu bilinen kimyasallar yer alır. Üçüncü grup ise 'Karsinojenik Potansiyele İşaret Eden Kanıtlar' (*Suggestive Evidence of Carcinogenic Potential*) grubudur. Bu grupta insanlarda karsinojenik etkiye neden olduğuna dair endişeleri artıran fakat verilerin yeterli olmadığı kimyasallar yer almaktadır. Dördüncü grup 'Karsinojenik Olasılığı Değerlendirebilmek için Yetersiz Bilgi' (*Inadequate Information to Assess Carcinogenic Potential*) grubudur, karsinojenik potansiyeli tartışılan kimyasallar bu gruptadır. Beşinci ve son grup ise 'İnsanlarda Muhtemelen Karsinojenik Olmayanlar'dır (*Not Likely to be Carcinogenic to Humans*).

EPA, 1986 yılında yayınlanan kılavuza göre kimyasalların karsinojenisite sınıflandırmasının geçerliliğini koruduğunu bildirmiştir. Bu kılavuza göre kimyasallar karsinojenisitelere göre 5 gruba ayrılmıştır (Grup A, Grup B, Grup C, Grup D, ve Grup E). Grup A'da (İnsanlarda Karsinojenik Etkili Kimyasallar (*Human Carcinogen*)) insanlarda kansere neden olduğuna dair epidemiyolojik kanıtların olduğu kimyasallar yer almaktadır. Grup B'de (İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar (*Probable Human Carcinogen*))' hayvanlarda karsinojenik etkiye neden olduğunu gösteren çalışmalar ile yeterli kanıtı olan, ancak ya sınırlı sayıda insanlarda karsinojenik etkiye neden olduğuna dair verisi olan (Grup B1) veya az veya hiç insanlarda karsinojenik etkiye neden olduğuna dair verisi olmayan kimyasallar yer (Grup B2) yer almaktadır. Grup C'de (İnsanlarda Olası Karsinojenik Etkili Kimyasallar (*Possible Human Carcinogen*))' sınırlı sayıda hayvanlarda karsinojenik etkiye neden olduğunu gösteren çalışmaları olan ve çok az veya hiç insanlarda karsinojenik etkiye neden olduğuna dair verisi olmayan kimyasallar yer almaktadır. Grup D'de (İnsanlarda Karsinojenik Etkili Olarak Sınıflandırılmayan Kimyasallar (*Not Classifiable as to Human Carcinogenicity*)) insanlarda karsinojenik etkiye neden olduğunu desteklemek veya neden olmadığını göstermek için yeterli veriye sahip olmayan kimyasallar yer almaktadır. Son olarak Grup E'de (İnsanlarda Karsinojenik Etkili Olmadığına Dair Kanıtların Olduğu Kimyasallar (*Evidence of Non-Carcinogenicity for Humans*)) ise farklı türlerden en az ikisinde yapılan yeterli sayıdaki hayvan testinde veya hem yeterli sayıdaki epidemiyolojik hem de hayvan çalışmalarında karsinojenik etkili olmadığı gösterilen kimyasallar yer almaktadır

(EPA, 2004, 2005). **Tablo 3**'te bazı KOK'lara ait EPA tarafından yapılan karsinogenisite sınıfları yer almaktadır.

**Tablo 3.** Bazı KOK'ların EPA tarafından yapılan karsinogenisite sınıflandırılmasındaki yeri (EPA, 2004, 2018).

| KOK İsimleri | Grup No                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDD          | İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar<br>(Group B2-Probable Human Carcinogen)                                    |
| DDE          | İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar<br>(Group B2-Probable Human Carcinogen)                                    |
| DDT          | İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar<br>(Group B2-Probable Human Carcinogen)                                    |
| Dieldrin     | İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar<br>(Group B2-Probable Human Carcinogen)                                    |
| Endosülfan   | İnsanlarda karsinojenik olması beklenmeyen kimyasallar<br>(Not Likely to be Carcinogenic to Humans)                            |
| Endrin       | İnsanlarda Karsinojenik Etkili Olarak Sınıflandırılmayan Kimyasallar<br>(Group D-Not Classifiable as to Human Carcinogenicity) |
| Metoksiklor  | İnsanlarda Karsinojenik Etkili Olarak Sınıflandırılmayan Kimyasallar<br>(Group D-Not Classifiable as to Human Carcinogenicity) |
| PCB'ler      | İnsanlarda Muhtemel Karsinojenik Etkili Kimyasallar<br>(Group B2-Probable Human Carcinogen)                                    |

## 2.8. Mide Kanseri ve Türleri

Mide, yiyeceklerin büyük oranda mekanik ve kimyasal sindirime uğradığı, vücudumuzda abdomen bölgesinde yer alan sindirim sistemine ait bir organdır. Bilinçli ya da istemsiz olarak oral yoldan maruz kalınan tüm maddeler (besinler ve diğer tüm zenobiyotikler) mide kasının kasılıp gevşemesiyle hem fiziki olarak daha küçük parçalara ayrılırken hem de endojen salgılarla kimyasal olarak sindirilmeye çalışılır. Zenobiyotikler oral yoldan maruz kalındığında ilk olumsuz etkilerini midede gösterebilirler. Bu olumsuz etkiler zenobiyotiğin maruz kalınan dozuna, maruz kalma sıklığına, fizikokimyasal özelliğine, hedef aldığı doku gibi birçok parametereye bağlıdır. Akut maruziyetler daha çok geçici etki oluştururken, kronik ve düşük dozda maruziyetler ise kanser gibi latent periyodu uzun olan hastalıklara neden olabilir. IARC'nin 2019 verilerine bakıldığında mide kanseri, tüm kanser türleri içerisinde

%5.7'lik bir orana sahiptir (IARC, 2019c). DSÖ, 2000 yılında mide dokusunda gelişen kanser türlerine ait bir sınıflandırma yapmıştır. Bu sınıflandırmaya göre midede gelişen kanserler epitelyal tümörler, epitelyal olmayan tümörler ve ikincil tümörler olmak üzere 3'e ayrılmaktadır:

1) Epitelyal tümörler

- a. İntraepitelyal neolazya-Adenom
- b. Karsinoma
- c. Karsinoid (iyi farklılaşmış endokrin neoplazm; well differentiated endocrine neoplasm)

2) Epitelyal olmayan tümörler

- a. Leiomyom
- b. Schwannom
- c. Granüler hücre tümörü
- d. Glomus tümörü
- e. Leyomisarkom
- f. Gastrointestinal stromal tümör
- g. Kaposi sarkom
- h. Diğerleri
- i. Malignan lenfomalar

3) İkincil tümörler

Sınıflandırmanın ayrıntıları ve altbaşlıkları kaynakta görülebilir (IARC, 2000)

## 2.9. Böbrek Kanseri ve Türleri

Böbrekler vücudun sağ ve sol taraflarında, karının arka duvarını oluşturan kasların hemen önünde, periton zarını arkasında (retroperitoneal bölgede) bulunan kırmızı-kahverengi renkli iki adet bulunan organdır. Böbreklerin asıl işlevi biyotransformasyon sonucu suda çözünür hale gelen xenobiyotiklerin kandan filtre edilmesi ve idrarla atılmasını sağlamaktır. Ayrıca böbrekler vücudun su ve elektrolit dengesinin sağlanması ve devamlılığında da sorumlu olan organlardır. Xenobiyotikler, maruziyetin ardından absorbe olurlar ve biyotransformasyona uğrayabilirler. Bir sonraki aşamada ise kan yolu ile kendileri ve/veya biyotransformasyon sonrası oluşan ürünleri çok kanlanan dokulardan biri olan

böbreklere ulaşır. Böbrekler, çok kanlanmalarından dolayı zenobiyotiklere ve/veya biyotransformasyon sonucu oluşan ürünlere yüksek miktarlarda maruz kalmaktadır. Maruz kalınan doza bağlı olarak zenobiyotikler olumsuz etkilerini böbreklerde gösterebilirler. Böbreklerde oluşabilecek hasar düzeyleri, onarım kapasitesinin üzerinde ise geri dönüşsüz olabilir. Zenobiyotikler ve/veya biyotransformasyon sonucu oluşan ürünlere kronik maruz kalma, kanser gelişimine neden olabilir. IARC'nin 2019 verilerine göre böbrek kanserinin tüm kanser türleri içerisinde %2'lik bir orana sahiptir (IARC, 2019b). DSÖ, 2004 yılında böbrek dokusunda gelişen kanser türlerine ait bir sınıflandırma yapmıştır, bu sınıflandırmaya göre böbrekte gelişen kanserler 9'a ayrılmaktadır:

- 1) Renal hücre tümörü
- 2) Metanefrik tümörler
- 3) Nefroblastik tümörler
- 4) Mezenkimal tümörler
- 5) Mezenkimal ve epitelyal karışımı tümörler
- 6) Nöroendokrin tümörler
- 7) Hematopoietik ve lenfoid tümörler
- 8) Germ hücre tümörleri
- 9) Metastatik tümörler

Sınıflandırmanın ayrıntıları ve altbaşlıkları kaynakta görülebilir (IARC, 2004).

## **2.10. KOK Toksisitesine İlişkin Çalışmalar**

KOK'ların ülkemizde ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ekolojik türlerin yanı sıra insanda adipöz dokusunda, kanda ve anne sütünde kirletici düzeyleri ölçülmüş, söz konusu çevresel kirleticilerin kanser türleri, infertilite, nörolojik bozukluklar, otoimmün hastalıklar, astım, hipertansiyon, Parkinson, Alzheimer gibi bazı hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürecek bulgular elde edilmiştir (Cok ve ark., 2008; Cok ve ark., 2010; Fleming ve ark., 1994; Ha ve ark., 2009; Hardell, Andersson, ve ark., 2006; Hardell, Bavel, ve ark., 2006; Hardell ve ark., 2003; X. Huang ve ark., 2006; Lee ve ark., 2006; Main ve ark., 2007; McGlynn ve ark., 2006; Mitra ve ark., 2012; Noakes ve ark., 2006; Ritchie ve ark., 2003; Rothman ve ark., 1997; Rusiecki ve ark., 2008; Zani ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2009). Literatürde KOK bileşiklerinin kanser türleriyle ilişkili birçok çalışma yer almaktadır. Kumar ve ark. 2014 yılında

yayınladıkları çalışmada, çocukluk çağında gelişen lösemi ile maternal faktör olarak annenin pestisit maruziyeti arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışma sonucunda tarımda çalışan ve hamilelik süresince pestisitlere maruz kalan annelerin çocuklarında lösemi gelişme riskinin önemli derecede arttığını saptamışlardır (Kumar ve ark., 2014). Yıldırım ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada, NHL ile pestisit kullanımı arasındaki pozitif bir korelasyon saptamışlardır ( $r= 0.497$ ,  $p<0.05$ ). Aynı çalışmada 1995 yılından 2010 yılına kadar geçen sürede pestisit kullanımının 1.89 kat, NHL sıklığının ise 2.77 kat arttığı bildirilmektedir (Yıldırım ve ark., 2013). Purdue ve ark. 1993-1997 yılları arasında Kuzey Karolina’da organoklorlu insektisit kullanan pestisit uygulayıcılarında kanser gelişme riskini araştırmışlar ve bazı pestisitlerle kanser riski arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (Purdue ve ark., 2007). Lee ve ark. lisanlı pestisit uygulayıcılarında kanser gelişme riskini araştırmışlardır. Araştırmacılar prospektif kohort çalışması yapmışlardır ve ömür boyu maruziyet-günü (lifetime exposure-days) ve yoğunluk ağırlıklı maruziyet günleri (intensity-weighted exposure-days) ile akciğer kanseri insidensi arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişki saptamışlardır ( $P_{trend}:0.002$  ve  $P_{trend}:0.036$ ) (W. J. Lee ve ark., 2004). Parrón ve ark. İspanya’da yüksek ve düşük düzeyde çevresel pestisit maruziyet bölgeleri ile kanser arasında ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmacılar yüksek düzeyde pestisitlere maruz kalan bölgede görülen mide kanseri, kolon kanseri, karaciğer kanseri, akciğer kanseri, deri kanseri, mesane kanseri ve beyin kanserleri prevalansları düşük düzeyde maruz kalan bölgeye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır ( $p<0.001$ ). Ayrıca en yüksek risk prostat ve deri kanserlerinde saptanmıştır (Olasılık oranı-Odd’s Ratio (OR) sırasıyla 3.45 ve 2.67) (Parron ve ark., 2014). 2002 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada meme kanserli 24 farklı bireyin tümör ve tümör çevresindeki sağlıklı dokuda OCP türevlerinin yanı sıra antioksidan enzim aktiviteleri ölçülmüş ve antioksidan enzim aktiviteleri ile birlikte ölçülen OCP türevlerinden  $\alpha$ -HCH ve  $\gamma$ -HCH, ayrıca heptaklor endoepoksit düzeyleri tümör dokusunda sağlıklı dokuya kıyasla önemli derecede yüksek saptanmıştır (İscan ve ark., 2002).

#### **2.10.1. *İn Vitro* Çalışmalar**

KOK’lara ait birçok toksik etki *in vitro* olarak yapılan çalışmalarda saptanmıştır. Birchmeier ve ark. tarafından 2005 yılında yayınladıkları çalışmada PBDE’lerin hücre canlılığını azalttığı, apoptozis ve nekrozu arttırdığını saptamışlardır (Birchmeier ve

ark., 2005). Madia ve ark. penta türevi olan PBDE 99'a maruz bırakılan insan astrositoma hücrelerinde p53 gen ekspresyonunun arttığını saptamışlardır ve ekspresyon düzeylerindeki herhangi bir değişimin apoptozis sürecini başlatabileceği yönünde yorumda bulunmuşlardır (Madia ve ark., 2004). Yapılan bazı çalışmalarda özellikle kalsiyum ve protein kinaz C homeostazisinde, PBDE'lerin hücresel sinyal iletimini etkileyebildiği gözlenmiştir (Dingemans ve ark., 2007; Kodavanti ve Ward, 2005; Madia ve ark., 2004). Ayrıca yine literatürde yer alan birçok çalışmada KOK türevlerinin farklı organlarda antioksidan kapasite düşüşünün göstergesi olan mitokondriyel elektron taşıma zincirinden süperoksit salınımını arttırdığı gösterilmiştir (Latchoumycandane ve ark., 2003; Senft ve ark., 2002; Stohs ve ark., 1991; Thackaberry ve ark., 2005). *In vitro* olarak nöronal ve astroglial hücrelerde yapılan çalışmalarda PBDE'lerin nöronlarda neden oldukları apoptotik hücre ölümünde oksidatif stresin rol oynadığı gösterilmiştir (P. He ve ark., 2008; W. He ve ark., 2008; Reistad ve ark., 2006). Rainey ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmada Caco-2 hücrelerinde (heterojen insan epitelyal kolorektal adenokarsinoma hücre hattı) bazı KOK türevlerinin maruziyeti sonucu, mitokondriyel reaktif oksijen türleri (ROT'lar) düzeylerinin arttığı, mitokondriyel antioksidanlardan Mn bağımlı süperoksit dismutaz (Mn-SOD) ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinde ise değişiklik olmadığını saptamışlardır (Rainey ve ark., 2017).

### **2.10.2. Deney Hayvanları ile Yapılan Çalışmalar**

Deney hayvanlarında KOK'lar ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde maymunların PCB'lere maruziyeti sonucu çeşitli davranışsal değişiklikler ve beyin bölgelerinden kaudata, putamen, substantia nigra ve hipotalamusda dopamin konsantrasyonunda azalma olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Bowman ve ark., 1978; Bowman ve ark., 1981). Twaroski ve ark. 2001 yılında yayınladıkları çalışmada PCB 77'nin Sprague-Dawley sıçanlarda sitozolik glutatyon peroksidaz aktivitesini azalttığı gösterilmiştir (Twaroski ve ark., 2001). Selvakumar ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada ise PCB'lerin sıçanların hipokampus bölgesinde protein oksidasyonunun göstergesi olan karbonile proteinleri artırdığı gösterilmiştir (Selvakumar ve ark., 2012). Norback ve ark. 1985 yılında yayınladıkları çalışmada Sprague-Dawley sıçanlar PCB karışımı olan Aroklor 1260 içeren diyet ile beslendiklerinde dişi sıçanlarda %51 oranında hepatoselüler adenokarsinoma insidansı

saptamışlardır, fakat erkek sıçanlarda ise bu etkiyi saptamamışlardır (Norback ve Weltman, 1985). 2001 yılında Tong Zhou ve ark., yaptıkları çalışmada DE-71 (büyük oranda tetra ve penta PBDE türevlerini içeren karışım) ve DE-79'a (büyük oranda hepta ve okta PBDE türevlerini içeren karışım) akut maruz bırakılan sıçanlarda hipotiroksinemi ve UDPGT aktivitesinde artış gözlemişlerdir, ayrıca UDPGT, T4'ün glukronid konjugatı halinde safra ile elimine edilmesini sağladığı için gözlenen hipotiroksinemi muhtemelen T4 atılımının artmasına bağlı olduğuna dair yorumda bulunmuşlardır (Zhou ve ark., 2001).

### 2.10.3. İnsanlarda Yapılan Çalışmalar

KOK'lar çeşitli amaçlarla üretilmelerine rağmen, bir süre sonra insan sağlığını olumsuz bir şekilde etkiledikleri ortaya çıkmıştır. KOK'ların birçoğu halojen içermektedir. İnsanoğlu bu maddelere maruz kaldıkça birçok toksik etkinin ortaya çıktığını farketmiştir. Ortaya çıkan toksik etkiler de insanlarda bir taraftan bu maddelere karşı endişeye yol açarken diğer taraftan da insan dokularında bu maddelerin konsantrasyonlarını araştırmaya yöneltmiştir. Arrebola ve ark., Temmuz 2003 Haziran 2004 tarihleri arasında İspanya'nın güney bölgesinde (Granada ve Motril) 368 gönüllüden adipöz doku örnekleri toplamışlardır. Araştırmacılar 4,4'-DDE, HCB,  $\beta$ -HCH ve PCB 138, PCB 153 ve PCB 180 olmak üzere toplam 6 adet KOK türevini analiz etmişlerdir. Çalışmaya katılan gönüllülerde 9 yıllık izleme verilere göre 368 gönüllüden toplamda 22'sinde çeşitli kanser türlerinin geliştiğini saptamışlardır. Adipöz doku KOK konsantrasyonları verilerini yaşa, vücut-kütle indeksine ve sigara alışkanlığına göre düzenlediklerinde, kadınlarda adipöz KOK konsantrasyonu ile kanser riski arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmazken, erkeklerde PCB 138 (istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın) ve PCB 153'e ( $p < 0.05$ ) ait adipöz KOK konsantrasyonları ile kanser riski arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır (Arrebola ve ark., 2013). Brauner ve ark. 2012 yılında yayınladıkları prospektif çalışmada, Danimarka'da yaşayan insanların kalça bölgelerinden biyopsi ile alınan adipöz doku örneklerinde 8 pestisit ve 10 PCB türevinin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Analiz ettikleri KOK türevlerinden 4,4'-DDE en yüksek konsantrasyonda saptanan türev olmuştur. Araştırmacılar, erkeklerde kadınlara göre yüksek konsantrasyonlarda adipöz dokuda saptanan 4,4'-DDT'nin, NHL gelişme riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar erkeklerde saptanan bu ilişkinin

sebebinin cinsiyetler arasındaki biyotransformasyon farklılığı olabileceğini ve kadınların bu bileşiklerin anne sütü ile vücuttan uzaklaştırabildiği şeklinde yorum yapmışlardır (Brauner ve ark., 2012). KOK maruziyeti sonucunda insan böbrek dokusunda bulunabilecek olası KOK'lar glutatyon-S-transferazlar (GST'ler) tarafından glutatyon aracılığıyla konjuge olabilir ve bu konjugat sonra da biyoaktivasyona uğrayarak toksik ürünlere dönüşebilmektedir (Buzio ve ark., 2002; Sweeney ve ark., 2000). KOK'ların böbrek dokusundaki olası biyoaktivasyonu GST'nin iki alt izozimi (glutatyon-S-transferaz mu (GSTM1) ve glutatyon-S-transferaz teta (GSTT1)) tarafından gerçekleştirilebilir, ayrıca bu izozimleri kodlayan genlerdeki polimorfizm, olası toksite ile de ilişkili olabilir. Polimorfizm birden fazla biçim anlamına gelmektedir. Enzimlerde bulunan genetik polimorfizm ise o enzimin sentezlenmesinde görev alan gendeki çeşitliliği ifade etmektedir. Genetik polimorfizm ile enzimatik aktivitede değişiklikler görülebilir. Şayet bu enzim xenobiyotiklerin detoksifikasyon basamağında rol alıyor ise toksik etkilerin görülmesine de neden olabilir. Buzio ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada İtalya'nın Parma kentinde 300 gönüllüde gerçekleştirdikleri olgu-kontrol çalışmasında mesleki maruz kalan kimyasallarla renal hücre kanseri arasındaki ilişkide GSTM1 ve GSTT1 polimorfizminin etkisini incelemişlerdir. Çalışmaya katılan gönüllülerden alınan kan örneklerinde genetik polimorfizm çalışması yapılırken, maruz kalma verisi ise çalışmaya katılan gönüllülerin beyanlarına dayanmaktadır. Araştırmacılar verileri yaşa ve sigara alışkanlığına göre düzenlediklerinde, GSTM1 geni olmayan grup içerisinde yapılan değerlendirmeye göre pestisitlere maruziyetin renal hücre kanseri gelişme riskini 1.59 kat artırdığı saptanmıştır. Ayrıca GSTM1 geni olan grup içerisinde yapılan değerlendirmeye göre pestisitlere maruziyetin renal hücre kanseri gelişme riskini 3.46 kat artırdığını saptanmıştır. GSTT1 geni olmayan grup içerisinde yaptıkları değerlendirmeye göre ise pestisitlere maruziyetin renal hücre kanseri gelişme riskini 4.37 kat artırdığını, GSTT1 geni olan ve pestisitlere maruz kalanlarda ise bu riskin 6.54 kat artırdığını saptanmıştır. Hem GSTM1 ve hem de GSTT1 geni olmayanlara ait yapılan gruplandırma sonrası pestisitlere maruz kalanlarda renal hücre kanseri gelişme riskinin 1.21 kat artırdığını, her iki gene sahip olanlara ait yapılan gruplandırmada ise bu riskin 6.64 kat artırdığını saptanmıştır (Buzio ve ark., 2003). Karamini ve ark. yaptıkları olgu-kontrol çalışmasında, Avrupa'da 1999-2003 yılları arasında 2117 gönüllüden kan örnekleri toplayarak pestisitlere maruz kalma ile renal hücre kanseri

gelişiminde GST polimorfizminin etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada da pestisit maruziyeti, çalışmaya katılan gönüllülerin beyanlarına dayanmaktadır. Araştırmacılar pestisitlere maruz kalmanın renal hücre kanseri gelişimini 1.6 kat artırdığını saptamışlardır, ayrıca pestisitlere maruz kalma süresine göre verilerin düzenlenmesi sonucunda bu riskin 2.46 kata kadar arttığını saptamışlardır. Araştırmacılar, pestisitlere maruz kalanlar ile oluşturdukları grubu incelediklerinde GSTM1 aktif geni bulunan gönüllülerin, aktif geni olmayanlara kıyasla renal kanser gelişme riskinin 4 kat daha fazla olduğunu, GSTT1’de ise bu değerin 2.28 kat daha fazla olduğunu saptamışlardır. Çalışmaya katılan gönüllülerde hem GSTM1 aktif geni hem de GSTT1 aktif geni olanlarda her iki geni de olmayanlara kıyasla renal kanser gelişme riskinin 6.47 kat arttığını saptamışlardır. Araştırmacılar yaptıkları bu epidemiyolojik çalışma ile pestisitlere maruziyet ile renal hücre kanseri gelişiminde GSTM1’in ve GSTT1’in yer aldığını göstermişlerdir (Karami ve ark., 2008). Tsai ve ark., insanlarda Wilm’s tümörü gelişiminde pestisitlerin bir risk faktörü olup olmadığını açıklamak üzere bir olgu-kontrol çalışması yapmışlardır. Çalışma 1992-1995 yılları arasında Amerika’da 6 farklı eyalette, 303 kişilik olgu ve 575 kişilik kontrol grubu oluşturularak yapılmış, pestisitlere maruz kalma derecesi, çoğu insan çalışmasında olduğu gibi gönüllülerin beyanına dayanmaktadır. Araştırmacılar, hamilelik esnasında ve 2 yıllık çalışma süresi içerisinde pestisitlere maruz kalan ailelerin çocuklarında Wilm’s tümörü gelişme riskinin, maruz kalmayan gruba kıyasla sırasıyla 1.32 ve 1.41 kat arttığını saptamışlardır (J. Tsai ve ark., 2006).

#### **2.10.4. Genotoksik Etkilerine İlişkin Çalışmalar**

ROT’lar, proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde mutasyona neden olarak kanserin indüksiyonu ve ilerlemesine neden olabilmektedirler (Correa, 1992). ROT’lar insanlarda ilerleyen yaş ile birlikte oksidatif DNA hasarındaki kanser riskindeki artıştan da sorumlusu gibi görünmektedir (Dugan ve Quick, 2005). Birçok kanser türünde yüksek düzeyde oksidatif DNA hasarları gözlenmektedir (Galli ve ark., 2005; van der Logt ve ark., 2005). ROT’lar ve kanser gelişimi arasındaki ilişki, akciğer kanseri ile ilişkili sigara içme öyküsünde olduğu gibi temel olarak doğrudan etkilenen organlarda bildirilmiştir (Asami ve ark., 1997). Oral yoldan KOK’lara maruziyet sonucu midede ve diğer yollardan maruz kalınan KOK’lar böbreklerde kendilerinin ve/veya metabolitlerinin neden olabileceği ROT’lar genetik materyalde hasara neden

olabilir. Literatürde KOK'lara maruziyet ile oluşan genotoksik etki ile ilgili birçok çalışma yer almaktadır. Tsai ve ark. 2003 yılında Tayvan'da bir kohort çalışması yapmışlardır. Araştırmacılar maruz kalan grubu, 1979 yılında PCB'ler ile kontamine olmuş kepekli pirinç yağından (rice-bran cooking oil) zehirlenen bireylerden oluşturmuşlardır. Lenfositlerden elde ettikleri total RNA'da yaptıkları analizlerde tümör baskılayıcı gen olan von Hippel–Lindau'nun (VHL) maruz kalan grupta, maruz kalmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak önemli derecede daha az ( $p=0.04$ ) eksprese edildiğini saptamışlardır (Tsai ve ark., 2008). Franken ve ark. 2017 yılında yaptıkları çapraz-kesit çalışmasında 15 yaş civarındaki Flaman ve ergenlik çağında olan çocuklarda çevresel yoldan maruz kalınan kimyasallarla DNA hasarı ilişkisini araştırmışlardır. Bu kimyasalların içerisinde kadmiyum, krom, arsenik gibi ağır metallerle birlikte DDT ve bazı PCB türevleri de (PCB 118, PCB 156) yer almaktadır. Araştırmacılar kanda ölçtükleri kimyasallardan sadece PCB 156 düzeyleri ile idrarda ölçtükleri 8-OHdG düzeyleri arasında negatif bir ilişki saptamışlardır (Franken ve ark., 2017). Wen ve ark. 2006 yılında elektrik ve elektronik ekipmanların parçalandığı fabrikada çalışan 64 erkekte, mesleksen olarak PCB ve PBDE'lere maruz kalma ile idrar 8-OHdG düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sabah işe gitmeden önce alınan idrar örneğinde ölçülen 8-OHdG düzeyi ( $6.40 \pm 1.64 \mu\text{mol/mol kreatinin}$ ), iş çıkışında idrarda ölçülen 8-OHdG düzeyinden ( $24.55 \pm 5.96 \mu\text{mol/mol kreatinin}$ ) önemli derecede düşük ( $p<0.05$ ) olduğunu saptamışlardır (Wen, 2008). Yáñez ve ark. 2004 yılında yayınladıkları çalışmada farklı dozlarda KOK'lara maruz bırakılan insan lenfositlerinde comet analizi yapmışlardır ve çalışmanın sonuçlarına göre kadınlarda DDT, DDD ve DDE kan düzeyleri ile comet analizi ile yapılan DNA hasarı arasında anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (Yanez ve ark., 2004). Poplawski ve ark. Polonya'da 2004 ve 2005 yıllarında mide kanserli hastalardan elde ettikleri lenfositlerinde comet analizi ile DNA hasarını ölçmüşler ve kontrol grubuna kıyasla bir fark saptamamışlardır (Poplawski ve ark., 2006).

#### **2.10.5. Protein Hasarına İlişkin Çalışmalar**

Serbest radikaller bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü, kararsız, molekül ağırlığı düşük ve çok reaktif moleküllerdir (Abdollahi ve ark., 2004). Serbest radikaller, hücrelerde endojen olarak olduğu gibi çeşitli kimyasallara

maruziyet sonucunda da oluşabilmektedirler. Bu kimyasalların bazen doğrudan kendileri ya da oluşturdıkları metabolitler radikal yapıysındayken bazen de biyotransformasyonları sonucunda yan ürün olarak radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Dış kaynaklı kimyasal maruziyeti dışında vücut içerisinde kendiliğinden oluşan serbest radikaller ve ROT'lar endojen metabolizma, hücre içi ve hücreler arası haberleşme, transkripsiyon, kontraksiyon gibi birçok biyokimyasal ve fizyolojik olayda rol almaktadır. Bu şekliyle gelişmiş organizmalarda/canlılarda radikallerin oluşması, redoks homeostazı ve organizmanın yaşamını sürdürmesi için gereklidir. Ancak kimyasal maruziyeti sonucunda normal miktarların üzerinde oluşan radikaller birçok toksik süreçten sorumludurlar (Halliwell, 1989). Proteinlerin serbest radikal hasarından etkilenme derecesi, amino asit dizilimlerine bağlıdır. Doymamış bağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinler, serbest radikallerden kolaylıkla etkilenmektedirler. Bu etki sonucunda özellikle sülfür radikalleri ve karbon merkezli organik radikaller oluşmaktadır (Berlett ve Stadtman, 1997). Literatürde KOK'ların hücrelerde oksidatif DNA ve protein hasarına neden olduğuna dair birçok çalışma vardır. Selvakumar ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada PCB'lerin sıçanlarda protein oksidasyonunun göstergesi olan karbonile proteinleri artırdığını saptamışlardır (Selvakumar ve ark., 2012). Çağdaş ve ark. 2017 yılında yayınladıkları çalışmada sazan balıklarının dokusunda saptadıkları PBDE konsantrasyonlarının protein karbonilleri ile istatistiksel olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır (Cagdas ve ark., 2017). Ma ve ark. 2013'te yayınladıkları çalışmada ise mide kanserli hastaların serumlarında nitrotirosin ve protein karbonilleri düzeylerini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar, mide kanserli hastalarda saptadıkları nitrotirosin ve protein karbonilleri düzeylerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek düzeyde saptamışlardır (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ) ve mide kanserinin tedavisi ve önlenmesinde oksidatif stresin değerlendirilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (Ma ve ark., 2013).

## **2.11. KOK'ların P450 Aracılıklı Biyotransformasyonu**

KOK'lar biyodegradasyona dayanıklı bileşiklerdir, fakat vücutta çok yavaş bir şekilde de olsa biyotransformasyona uğramaktadırlar. P450 enzim ailesi KOK'lar da dahil

olmak üzere maruz kalınan zenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadırlar (Guengerich ve ark., 1991). P450 enzim sistemi biyotransformasyonun faz I kısmında görevlidirler. CYP3A4, organohalojenli zenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev alan P450 enzim ailesine ait enzimlerden biridir (Mehmood ve ark., 1995). Mehmood ve ark. 1996 yılında yayınladıkları çalışmada *Saccharomyces cerevisiae*'ye insan CYP3A4 enzimi eksprese ettirmişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucunda yapılarında klor bulunan bazı pesitisitlerin insan CYP3A4 ile önce pentaklorofenole, daha sonra da yine aynı enzim ile tetraklorahidrokinona biyotransforme olduğunu göstermişlerdir (Mehmood ve ark., 1996). Casabar ve ark. OCP türevi olan  $\alpha$ -endosülfanın biyotransformasyonu yolağını aydınlatmak üzere insan karaciğer mikrozomları kullanmışlardır ve yaptıkları çalışmada sonucunda  $\alpha$ -endosülfanın biyotransformasyon sürecinde CYP2B6 ve CYP3A4'ün rol aldığını saptamışlardır (Casabar ve ark., 2006). Suhara ve ark. 2011 yılında yayınladıkları çalışmada mantar P450 enzim sistemi kullanarak DDT'nin kimyasal yapısında bulunan aromatik halkaların monohidroksilasyonunun gerçekleştiğini saptamışlardır (Suhara ve ark., 2011). Hu ve Kupfer 2002 yılında yayınladıkları çalışmada OCP türevi olan metoksiklorun biyotransformasyon yolağı olan monodemetilasyondan P450 enzim ailesinde yer alan enzimlerden CYP2C9 ve muhtemelen CYP2C19 tarafından katalize edildiğini saptamışlardır (Hu ve Kupfer, 2002). PCB'ler, CYP enzimleri aracılığıyla hidroksil türevlerine oksitlenirler ve bu türevler faz 2 enzimleri aracılığıyla glukronit, sülfat veya glutatyon konjugatlarına dönüşerek ekskrese edilmektedirler. PCB'lerin ana biyotransformasyon ürünü fenolik türevlerdir, fakat bunların yanında dihidroksile, polihidroksile, sülfür içeren ve metileter biyotransformasyon ürünlerinin de olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Birçok PCB türevinin biyotransformasyonunun ilk basamağını monooksijenaz reaksiyonları oluşturmaktadır. Bu reaksiyonlar sonucunda meta ve para pozisyonunda arenoksitler oluşmaktadır. Arenoksit türevleri daha dayanıklı ürünlerdir, fakat bunlar da epoksit hidrolazlarla dihidroksil türevlerine dönüşmektedir (Clevenger ve ark., 1989; Letcher ve ark., 2000; Schnellman RG, 1985). Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalarda PBDE'lerin oral maruziyet sonrasında hidroksillenmiş türevlerine dönüştüğü gösterilmiştir (Morck ve ark., 2003; Orn ve Klasson-Wehler, 1998). Feo ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada tetrabromlu PBDE türevi olan PBDE 47'nin biyotransformasyonunda majör yolla CYP2B6'nın

rol aldığını saptamışlardır. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda PBDE 47'nin CYP2B6 tarafından oluşturulan 5 adet mono hidroksil-BDE türevini GC tandem MS'de analiz ederek göstermişlerdir (Feo ve ark., 2013).



## Gereç ve Yöntem

### 3.1. Deneylerde Kullanılan Malzemeler

#### 3.1.1. Deneylerde Kullanılan Araç ve Gereçler

| Araç ve gereçler                | Markası ve modeli                |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Sokslet Ekstraksiyon Cihazı     | Büchi E-816 SOX                  |
| GC-ECD                          | Agilent 7890A                    |
| GC-MS                           | Agilent 5975C                    |
| LC-MS/MS                        | Thermo TSQ Quantiva TQH- Q1-0641 |
| Spektrofotometre                | ShimadzuUV-VIS 160A              |
| Isıticılı karıştırıcı           | BOECO Germany, TS-100            |
| Santrifüj                       | Thermo Scientific CL31R          |
| Manyetik karıştırıcı            | Velp Scientifica 100162          |
|                                 | Wisestir MSH-20A                 |
| Vorteks                         | Nüve NM 110                      |
|                                 | Velp Scientifica 2x3             |
| Derin dondurucu (-86°C)         | New Brunswick U410 premium       |
| Etüv                            | Heraeus                          |
| Terazi                          | Sartorius GP1200P                |
| Homojenizatör                   | Heidolph SC-M                    |
| Çeker ocak                      | Shinsaeng Fumehood               |
| Su arıtma cihazı                | Millipore Direct Q               |
| pH metre                        | Hanna-pH211                      |
| Kuvartz spektrofotometre küveti |                                  |
| Otomatik mikropipet             | Eppendorf                        |
|                                 | Gilson                           |
| Payreks tüp                     |                                  |
| Cam pamuğu                      |                                  |

#### 3.1.2. Deneylerde Kullanılan Kimyasal Maddeler

| Kimyasal madde                 | Marka ve Kodu                 |
|--------------------------------|-------------------------------|
| Organoklorlu pestisit karışımı | Dr. Ehrenstorfer YA06170100TH |
| PCB karışımı                   | Dr. Ehrenstorfer              |

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| dbPCB                        | Dr. Ehrenstorfer              |
| PBDE karışımı                | (BDE-MXD) Wellington          |
| PCB 103                      | Dr. Ehrenstorfer (C20010300)  |
| PCB 198                      | Dr. Ehrenstorfer (E20019800)  |
| 8-OHdG                       | Sigma H-5653                  |
| <i>o,o'</i> -ditirosin       | Tarafımızdan sentezlenmiştir. |
| Aseton                       | Fluka 34480                   |
| Diklorometan                 | Merck 106054                  |
| Hidroklorik asit (HCl)       | Sigma 07102                   |
| n-Hekzan                     | Fluka 34484                   |
| Metanol                      | Merck 1.06007.2500            |
| Etanol                       | Sigma/34870                   |
| Silika jel 60 (0,063-0,2 mm) | Merck 107734                  |
| Sülfürik asit                | J.T.Baker 6057                |
| Anhidr sodyum sülfat         | Riedel de Haen 13464          |
| Sodyum volframat             | Merck (6673)                  |
| Sodyum hidroksit (NaOH)      | Merck B733062                 |
| Kreatinin                    |                               |
| Pikrik asit                  |                               |
| Potasyum hidroksit (KOH)     |                               |
| Amonyum asetat               |                               |
| Genejet Tam Kan Genomik DNA  | Thermo/MBT-K0781/Prizma       |
| Saflaştırma Mini Kit         |                               |
| RPMI 1640                    | Sigma R8758                   |
| Histopak 1077                | Sigma 10771-100mL             |
| Lenfosit ayırma çözeltisi    | BiochromAG L6113              |
| DMSO                         |                               |
| Fetal sığır serumu           | Biological industries 1524134 |

### 3.2. Biyolojik Örneklenme

#### 3.2.1. Çalışma Gruplarının Seçimi

Tez çalışmasına dahil edilen hasta ve sağlıklı gönüllü grupları, sırasıyla mide ve böbrekte tümör nedeniyle cerrahi operasyona alınan hastalardan ve mide küçültme amaçlı operasyona alınan hastalardan oluşturulmuştur. Her grupta araştırmaya katılabilmenin ölçütü, hasta ya da sağlıklı gönüllülerin kendi iradeleriyle çalışmaya katılmayı kabul etmeleridir ve operasyonu gerçekleştirecek olan hekim ya da asistanı tarafından her bir bireyin imzalı onam formu sağlanmıştır.

#### 3.2.2. Demografik Özellikler

Tez çalışması kapsamında yer alan gönüllülere ait demografik bilgiler mide grubu için **Tablo 4**'te ve böbrek grubu için **Tablo 5**'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Mide grubu kontrol ve malign tümör gruplarına ait demografik bilgiler.

| Özellik                                                   | Mide Kontrol<br>(n=50) n(%) | Mide Malign Tümör<br>(n=50) n(%) |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                                           |                             |                                  |
| Kadın                                                     | 34 (68)                     | 14 (28)                          |
| Erkek                                                     | 16 (32)                     | 36 (72)                          |
| <b>Yaş (Yıl)</b>                                          |                             |                                  |
| ≤45                                                       | 33 (66)                     | 2 (4)                            |
| 46-55                                                     | 11 (22)                     | 6 (12)                           |
| 56-65                                                     | 6 (12)                      | 14 (28)                          |
| 66-75                                                     | -                           | 19 (38)                          |
| >75                                                       | -                           | 9 (18)                           |
| <b>Sigara</b>                                             |                             |                                  |
| Evet                                                      | 8 (16)                      | 24 (48)                          |
| 1-5/gün                                                   | -                           | 1 (2)                            |
| 5-10/gün                                                  | -                           | 1 (2)                            |
| 15-40/gün                                                 | 8 (16)                      | 20 (40)                          |
| Nadiren                                                   | -                           | -                                |
| Ameliyattan önce bırakanlar                               | -                           | 2 (4)                            |
| Hayır                                                     | 42 (84)                     | 26 (52)                          |
| <b>Alkol (kadeh/gün)</b>                                  |                             |                                  |
| Evet                                                      | 1 (2)                       | 5 (10)                           |
| 1<                                                        | 1 (2)                       | 3 (6)                            |
| 1                                                         | -                           | -                                |
| 1>                                                        | -                           | 2 (4)                            |
| Hayır                                                     | 49 (98)                     | 45 (90)                          |
| <b>Kronik Hastalık</b>                                    |                             |                                  |
| Var                                                       | 10 (20)                     | 19 (38)                          |
| Yok                                                       | 40 (80)                     | 31 (62)                          |
| <b>Kullanılan İlaç</b>                                    |                             |                                  |
| Evet                                                      | 10 (20)                     | 19 (38)                          |
| Hayır                                                     | 40 (80)                     | 31 (62)                          |
| <b>Operasyon Tipi</b>                                     |                             |                                  |
| Laparoskopik Kolesistektomi                               | 1 (2)                       | -                                |
| Laparoskopik Sleeve Gastrektomi                           | 48 (96)                     | -                                |
| Total Gastrektomi                                         | 1 (2)                       | 5 (10)                           |
| Total Gastrektomi ve D2 Lenf Nodülü Diseksiyonu           | -                           | 31 (62)                          |
| Distal Subtotal Gastrektomi ve D2 Lenf Nodülü Diseksiyonu | -                           | 10 (20)                          |
| Distol Subtotal Gastrektomi                               | -                           | 2 (4)                            |
| Diğer                                                     | -                           | 2 (4) <sup>a</sup>               |
| <b>Tümör Tipi</b>                                         |                             |                                  |
| Adenokarsinom                                             | -                           | 50 (100)                         |

<sup>a</sup>: Total gastrektomi, D2 lenf nodülü diseksiyonu, distal pankreotektomi ve splenektomi; Total gastrektomi, D2 lenf nodülü diseksiyonu, splenektomi ve sağ overektomi

**Tablo 5.** Böbrek grubu gönüllü kontrol, benign tümör ve malign tümör gruplarına ait demografik bilgiler.

| Özellik                             | Gönüllü Kontrol<br>(n=20) n(%) | Benign Tümör<br>(n=7) n(%) | Malign Tümör<br>(n=45) n(%) |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| <b>Cinsiyet</b>                     |                                |                            |                             |
| Kadın                               | 10 (50)                        | 3 (43)                     | 18 (40)                     |
| Erkek                               | 10 (50)                        | 4 (57)                     | 27 (60)                     |
| <b>Yaş (Yıl)</b>                    |                                |                            |                             |
| ≤45                                 | 18 (90)                        | 1 (14)                     | 5 (11)                      |
| 46-55                               | 1 (5)                          | 1 (14)                     | 3 (7)                       |
| 56-65                               | 1 (5)                          | 3 (44)                     | 21 (47)                     |
| 66-75                               | -                              | 1 (14)                     | 14 (31)                     |
| >75                                 | -                              | 1 (14)                     | 2 (4)                       |
| <b>Sigara</b>                       |                                |                            |                             |
| Evet                                | 10 (50)                        | 2 (29)                     | 9 (20)                      |
| 1-5/gün                             | 4 (20)                         | -                          | 3 (7)                       |
| 5-10/gün                            | 1 (5)                          | -                          | 1 (2)                       |
| 15-40/gün                           | 4 (20)                         | 2 (29)                     | 3 (7)                       |
| Nadiren                             | 1 (5)                          | -                          | -                           |
| Ameliyattan önce bırakanlar         | -                              | -                          | 2 (4)                       |
| Hayır                               | 10 (50)                        | 5 (71)                     | 35 (80)                     |
| <b>Alkol (kadeh/gün)</b>            |                                |                            |                             |
| Evet                                | 9 (45)                         | 3 (44)                     | 3 (7)                       |
| 1<                                  | 9 (45)                         | 2 (29)                     | 1 (2)                       |
| 1                                   | -                              | 1 (14)                     | 1 (2)                       |
| 1>                                  | -                              | -                          | 1 (2)                       |
| Hayır                               | 11 (55)                        | 2 (29)                     | 41 (91)                     |
| <b>Kronik Hastalık</b>              |                                |                            |                             |
| Var                                 | 4 (20)                         | 5 (71)                     | 30 (67)                     |
| Yok                                 | 16 (80)                        | 2 (29)                     | 14 (31)                     |
| <b>Kullanılan İlaç</b>              |                                |                            |                             |
| Evet                                | 3 (15)                         | 5 (71)                     | 30 (67)                     |
| Hayır                               | 17 (85)                        | 2 (29)                     | 14 (31)                     |
| <b>Operasyon Tipi</b>               |                                |                            |                             |
| Sağ Laporoskopik Nefrektomi         | -                              | 1 (14)                     | 13 (29)                     |
| Sağ Radikal Nefrektomi              | -                              | -                          | 8 (18)                      |
| Sol Laporoskopik Nefrektomi         | -                              | 6 (86)                     | 14 (31)                     |
| Sol Radikal Nefrektomi              | -                              | -                          | 5 (11)                      |
| Diğer                               | -                              | -                          | 5 (11) <sup>a</sup>         |
| <b>Tümör Evresi</b>                 |                                |                            |                             |
| t1a                                 | -                              | -                          | 14 (31)                     |
| t1b                                 | -                              | -                          | 20 (44)                     |
| t1hg                                | -                              | -                          | 1 (2)                       |
| t2                                  | -                              | -                          | 3 (7)                       |
| t3                                  | -                              | -                          | 7 (16)                      |
| tx                                  | -                              | 7 (100)                    | -                           |
| <b>Tümör Tipi</b>                   |                                |                            |                             |
| Onkositom                           | -                              | 5 (71)                     | -                           |
| Berrak Hücreli Karsinom             | -                              | -                          | 26 (58)                     |
| Kromofob Hücreli Karsinom           | -                              | -                          | 9 (20)                      |
| Papiller Tip Renal Hücreli Karsinom | -                              | -                          | 4 (9)                       |
| Diğer                               | -                              | 2 (29) <sup>b</sup>        | 6 (13) <sup>c</sup>         |

<sup>a</sup>Sol laparoskopikten açığa geçilerek parsiyel nefrektomi, sağ laparoskopik parsiyel nefrektomi, sağ parsiyel nefrektomi, sol laparoskopik nefrektomiden açığa geçiş, sol radikal nefroüretrektomi.

<sup>b</sup>Anjiomyolipom, Anjiomyolipom ile birlikte intramedüller fibrom.

<sup>c</sup>Ürotelyal karsinom (Papiler invaziv), sarkomatoid karsinom, renal hücreli karsinom (sınıflandırılmayan tip), renal hücreli karsinom (leimyom benzeri), müsinöz tübüler işçi hücreli karsinom.

### 3.2.3. Biyolojik Örneklerin Toplanması ve Analize Hazırlanması

Tez çalışmasında kapsamında Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında ve Ege Üniversitesi Genel Cerrahi, Üroloji Anabilim Dalında çalışan cerrahlar tarafından doku örnekleri sağlanmıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Genel Cerrahi anabilim dalında çalışan cerrahi ekip tarafından ameliyatla çıkarılan mide dokularındaki tümör sorumlu patolog hekim kontrolünde ayrılmıştır. Ayrıca kontrol grubu oluşturmak amacıyla mide küçültme ameliyatı olan hastalardan da kanserli olmayan mide dokuları alınmıştır. Cerrahi ekip tarafından tümörlü doku yanında aynı miktarda bağırsakların üzerindeki yağ tabakası olan omentum örneği, ameliyat öncesinde 10 cc heparinize venöz kan ve 100 cc kadar spot idrar örnekleri alınmıştır. Ege Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalında çalışan cerrahi ekip tarafından ameliyatla çıkarılan böbrek dokuları sorumlu patolog hekim kontrolünde tümör çevresi kanserli olmayan ve tümörlü doku olarak ayrılmıştır. Cerrahi ekip tarafından tümörlü doku yanında aynı miktarda böbrek üstü yağ tabakası olan prerenal yağ örneği, ayrıca ameliyat öncesinde 10 cc heparinize venöz kan ve 100 cc kadar spot idrar örnekleri alınmıştır.

Hasta grubu yanında mide ve böbrek doku örneği dışındaki parametreler için bir de sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Ancak sağlıklı böbrek doku örneği almak mümkün olmadığı için kontrol grubundan alınan örnekler kan ve idrar ile sınırlı tutulmuştur. Bu amaçla 20 sağlıklı gönüllüden 10 cc heparinize venöz kan ve 100 cc kadar spot idrar örnekleri alınmıştır. Toplanan biyolojik örnekler soğuk zincir ile anabilim dalımıza ulaştırılmıştır ve kan örneklerinden DNA izolasyonu ticari kit yardımıyla yapılmıştır. Elde edilen DNA örneği ve geri kalan tüm dokular analiz edilinceye kadar -86°C’de saklanmıştır.

Laboratuvara ulaşan biyolojik örnekler 10’ar örneklik gruplar halinde analiz gününde mide kontrol, mide malign tümör, böbrek benign ve böbrek malign tümör gruplarının dokularında, omentum ve prerenal yağ dokularında ve kan örneklerinde OCP’ler (4,4’-DDD, 4,4’-DDE, 4,4’-DDT,  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH,  $\delta$ -HCH, heptaklor, heptaklor endoepoksit, endrin aldehit,  $\alpha$ -endosülfan,  $\beta$ -endosülfan ve endosülfan sülfat), indikatör PCB’ler (PCB 28, -101, -138, -153 ve -180), dbPCB’ler (PCB 77, -81, -105, -114, -126, -156, -157, -167, -169 ve -189) ve PBDE’lerin (PBDE 17, -47, -66, -100, -153) nitel ve nicel analizleri yapılmıştır. KOK türevlerinin biyolojik örneklerde kalitatif ve kantitatif analizlerinde gaz kromatografisi-elektron impakt kütle

spektrometresi (GC-MS) ve gaz kromatografisi-elektron yakalayıcı deteksiyon (GC-ECD) teknikleri kullanılmıştır.

İdrar örneklerinde DNA hasarı onarım ürünü olan 8-OHdG (Orhan ve ark., 2004) ve proteinlerin oksidatif hasar göstergeleri olan *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin miktar tayini, izotop dilüsyonu-LC tandem MS tekniği ile yapılmıştır (Orhan ve ark., 2013).

Kan örneklerinden izole edilen DNA örneklerinde söz konusu KOK bileşiklerinin faz I biyotransformasyonunda görev alan sitokrom P450 enzimlerinden CYP1A1, faz II biyotransformasyonunda rol alan GST enzimleri (Glutasyon S-transferaz pi 1 (GSTP1), GSTM1 ve GSTT1) ve DNA oksidatif hasar onarımında rol alan insan 8-oksoguanin glikolaz 1 (human OGG1) enzimlerinin genetik varyasyonu, PCR-RFLP tekniği ile çalışılmıştır. Genetik varyasyon çalışmaları işbirliği yapılan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN grubu tarafından gerçekleştirilmiştir.

Mide grubu (kontrol doku ve malign tümörlü doku) ve böbrek grubunda (benign tümör çevre doku, benign tümör doku, malign tümör çevre doku ve malign tümör doku) KOK'ların olası biyotransformasyon süreci içerisinde yer alan CYP1A enzim aktivitesi florometrik olarak analiz edilmiştir.

### 3.3. Yöntem

#### 3.3.1. Analitik Geçerlendirme (Validasyon) Çalışmaları

Tez çalışması kapsamında ana olarak 3 genel başlık altında geçerlendirme çalışmaları uygulanmıştır;

- 1) KOK'ların için gaz kromatografik ölçüm yöntemi geliştirilmesi,
- 2) İnsan biyolojik örneklerinin analize hazırlığı ve KOK miktar tayini analitik geçerlendirme çalışmaları,
- 3) Genetik polimorfizm çalışmaları için kandan DNA izolasyonuna yönelik çalışmalar.

GC ölçüm yöntemlerinin uyarlanması basamağında KOK türevlerine ait her bir türevin GC-MS ve GC-ECD'deki alıkonma zamanları belirlenmesi ve hassasiyet

karşılaştırması yapılmıştır. İnsan biyolojik örneklerinde KOK'ların analizlerine yönelik çalışmalar basamağında doku homojenizasyonu, KOK türevlerinin ekstre edilmesi, kolon kromatografisi ile fraksiyonlandırılması, ekstraktın içerdiği yağın uzaklaştırılması, yoğunlaştırma, analitik ölçüm ve asit etkisi yer almaktadır. Genetik polimorfizm çalışmaları için kandan DNA izolasyonuna yönelik çalışmalar basamağında ise optimum DNA izolasyonunun sağlanması amacıyla çeşitli geçeriendirme çalışmaları yapılmıştır.

### 3.3.1.1. KOK'lar için Gaz Kromatografik Ölçüm Yöntemi Geliştirilmesi

Bu tez çalışmasında ana amaç olarak dokularda KOK türevlerinin ölçülmesi hedeflenmiştir. Analizi gerçekleştirilen KOK türevlerinin kimyasal açıdan farklı konformasyonlara sahip olduğu ve GC-ECD tekniği kullanılarak yapılan KOK analizinin yeterli hassasiyet düzeylerine sahip olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Cagdas ve ark., 2017; Karaca ve ark., 2014; Kocagoz ve ark., 2014). Fakat GC-MS tekniği KOK'ların alıkonma zamanının yanısıra kütle bilgisinin de eklenmesiyle kalitatif ve kantitatif analizlerde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Öncelikle ana hedefe yönelik olarak GC-MS'te ve GC-ECD'de farklı analiz yöntemleri denenmiş ve her bir KOK türevinin alıkonma zamanları saptanmıştır. Organik çözücü olan hekzan içerisinde KOK türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış GC-MS'e enjekte edilmiştir. GC-MS parametreleri ve sıcaklık gradiyenti;

**Enjektör sıcaklığı:** 200 °C

**Enjeksiyon miktarı:** 1 µL, splitless

**Sıcaklık programı:**

**Başlangıç sıcaklığı:** 80 °C

15 °C/dk artış hızı ile 180 °C'ye (5 dk. bekleme)

15 °C/dk artış hızı ile 250 °C'ye (27 dk. bekleme)

40 °C/dk artış hızı ile 280 °C'ye (30 dk. bekleme)

**Kolon:** 30 m HP-5MS

**Taşıyıcı gaz:** Helyum

**Gaz akış hızı:** 7.2 mL/dk

**MS Source:** 230 °C

**MS Quad:** 150 °C

**Çözücü gecikmesi:** 3 dk.

Organik çözücü olan hekzan içerisinde KOK türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmış GC-ECD'ye de enjekte edilmiştir. GC-ECD parametreleri ve sıcaklık gradiyenti;

*GC-1 analiz parametreleri;*

**Enjektör sıcaklığı:** 200 °C

**Enjeksiyon miktarı:** 1 µL, splitless

**Detektör sıcaklığı:** 300 °C

**Sıcaklık programı:**

**Başlangıç sıcaklığı:** 80 °C

15 °C/dk artış hızı ile 180 °C'ye (5 dk. bekleme)

15 °C/dk artış hızı ile 250 °C'ye (27 dk. bekleme)

40 °C/dk artış hızı ile 280 °C'ye (30 dk. bekleme)

**Kolon:** 50 m HP-5MS

**Taşıyıcı gaz:** Azot

**Gaz basıncı:** 50 psi

Kurulan sıcaklık gradiyenti yönteminde OCP'ler ile dbPCB'ler arasında pikleri çakışan bazı KOK türevlerinin görülmesi nedeniyle farklı bir analiz yöntemi daha kurulmuş ve KOK türevlerinin standartları bu yöntem ile de analiz edilmiştir. Kurulan diğer GC-ECD yöntemine parametreleri ve sıcaklık gradiyenti;

*GC-2 analiz parametreleri;*

**Enjektör sıcaklığı:** 270 °C

**Enjeksiyon miktarı:** 1 µL, splitless

**Detektör sıcaklığı:** 300 °C

**Sıcaklık programı:**

**Başlangıç sıcaklığı:** 90 °C

90 °C (2 dk. bekleme)

25 °C/dk artış hızı ile 180 °C'ye (2 dk. bekleme)

1.5 °C/dk artış hızı ile 220 °C'ye (2 dk. bekleme)

3 °C/dk artış hızı ile 275 °C'ye (15 dk. Bekleme)

**Kolon:** 50 m HP-5MS

**Taşıyıcı gaz:** Azot

**Gaz basıncı:** 60 psi

Tez çalışmasında KOK türevlerinin GC-MS hassasiyetleri saptanmış ve GC-ECD ile kıyaslanmıştır. Her bir KOK türevine ait kalitatif (LOD: Tespit sınır değerleri-Limit of detection) ve kantitatif (LOQ: Ölçüm sınır değerleri-Limit of quantification) sınırları KOK türevlerine ait piklerin 0.5 dk. öncesindeki ve sonrasındaki kromatogram kesitinin zemin sinyalleri (noise) yükseklik ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Kromatogram kesitinin zemin sinyalleri yükseklik ortalamasının 3 katı LOD ve 10 katı LOQ olarak hesaplanmıştır.

GC-MS ve GC-ECD hassasiyet düzeylerinin karşılaştırılmasından sonra GC-MS'in hassasiyet düzeylerinin yeterli olmadığı saptanmış ve GC-ECD kullanılmasına karar verilmiştir. Bu amaç ile ilk olarak analizi yapılan OCP'ler, PCB'ler ve PBDE'ler için organik çözücü içerisinde 0, 1, 5, 10, 15 ve 20  $pg/\mu L$ 'lik konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanarak GC-1 yöntemi ile GC-ECD'ye enjekte edilmiştir. GC-ECD'de her bir analitin verdiği pik alanlarının internal standart (I.S.) olarak standart çözeltilere eşit miktarda eklenen PCB103'ün ve PCB198'in (örnek içerisinde sırasıyla 75  $pg/\mu L$  ve 50  $pg/\mu L$ ) pik alanına oranları esas alınarak kalibrasyon doğruları çizilmiştir.

Bir diğer geçerlendirme çalışmasında ise KOK'ların analizleri sırasında ekstreyi kuruluğa kadar uçurmanın verime etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 15  $pg/\mu L$  konsantrasyonundaki KOK karışımı triplicate olacak şekilde doğrudan, kuruluğa kadar uçurularak ve de çözücüsü tam uçurulmadan 50  $\mu L$  izooktan eklenip hacmen 100  $\mu L$ 'ye yoğunlaştırılan örnekler GC-ECD'ye enjekte edilmiştir.

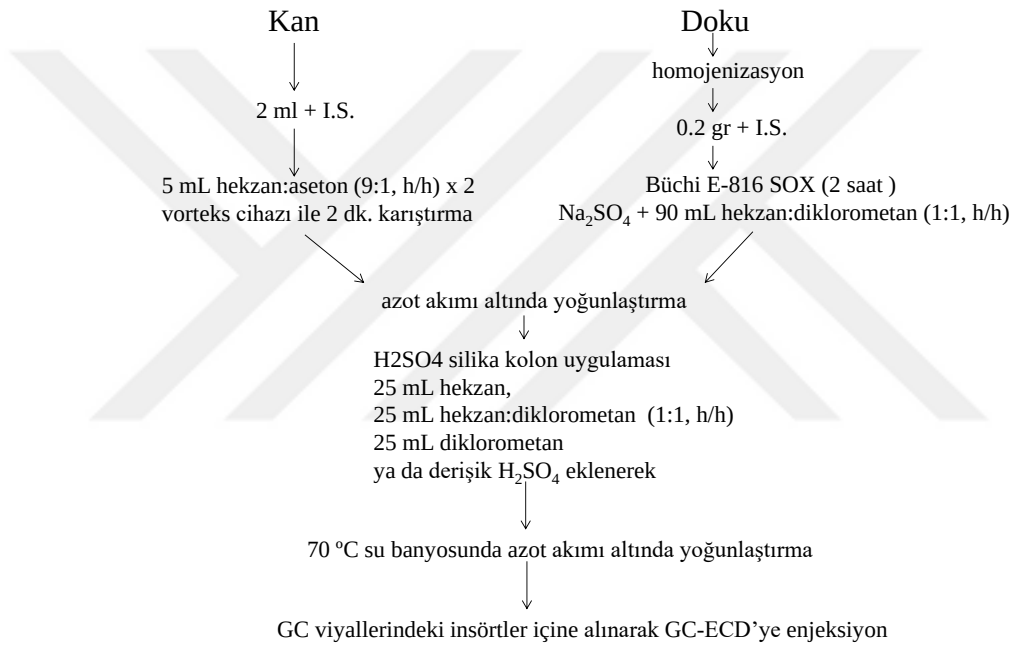
### **3.3.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları**

Bu tez çalışmasının amacı mide malign tümörlü ve böbrek benign ve malign tümörlü hasta dokuları KOK konsantrasyonu ile kanser arasında bir ilişki olup olmadığı ve kan KOK düzeyleri ile doku KOK düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesidir. Dolayısıyla örneklerdeki KOK miktarlarının doğru, kesin ve tekrarlanabilir ölçülmesi esastır. Bu nedenle biyolojik örneklerin toplanmasından önce

kan ve adipöz doku örnek tiplerinden KOK'ların ekstraksiyonu, geri alım oranları, analizlerinin gereken hassasiyet, doğruluk, kesinlik ve tekrarlanabilirlikte olması için standart çözeltiler ve ajan eklenmiş dokular kullanılarak bir seri geçerlendirme çalışması yapılmıştır.

KOK'lara ait GC-ECD analiz yöntemi oluşturulduktan sonra insana ait biyolojik örneklerde geri alım çalışmaları yapılarak analiz yöntemi optimize edilmiştir.

Kan ve doku örneklerine uygulanmış olan geçerlendirme çalışması **Şekil 4**'te şematize edilerek sunulmuştur.



**Şekil 4.** Kan ve doku örneklerine uygulanmış olan geçerlendirme çalışmasının şematize gösterimi.

Bu amaç ile ilk olarak sağlıklı 6 farklı bireyden alınan kan örneklerinde KOK türevlerinin kan konsantrasyonlarının ölçümü yapılmıştır. Tam kan örneklerinden 2'şer *mL* temiz tüplere alınmış, I.S. olarak 15 *ng* PCB 103 ve 10 *ng* PCB 198 içeren çözücü eklenmiştir. Eritrositler sonikatör ve vorteks yardımıyla patlatılmış ve 1 *mL* metanol eklenerek proteinler çöktürülmüştür. Örnekler 2'şer kez 5'er *mL* hekzan:aseton (9:1, h/h) karışımı ile vorteks cihazı yardımıyla 2 *dk.* boyunca

kariştırılarak ekstre edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar hafif azot gazı akımı altında 2 mL'ye yoğunlaştırılmıştır. Ekstraktlar silika fraksiyonlandırma işlemine tabi tutulmuştur. Silika fraksiyonlandırma işlemi için cam kolonun (Uzunluk x çap: 23cm x 1.5cm) en altına cam pamuğu, üzerine 5.5 g silika ve en üste susuz Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> konulmuştur. Kolon 12 mL hekzan ile şartlanmış ve 2 mL ekstrakt kolona yüklenmiştir. Elüsyon için sırasıyla 25 mL hekzan, 25 mL hekzan:diklorometan (1:1, h:h) ve 25 mL diklorometan geçirilerek elientler birleştirilmiştir. Elientler 70°C'de hafif azot gazı akımı altında uçurularak 200 µL'ye yoğunlaştırılmış ve GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD'ye enjekte edilmiştir.

Bir sonraki geçerlendirme çalışmasında ise tez çalışması kapsamında toplanan 5 farklı gönüllüye ait tam kan örneğine ajan eklenmiş (GC-ECD'ye enjeksiyon esnasında 15 pg/µL olacak şekilde OCP, PCB ve PBDE karişımı ilave edilmiştir) ve ajan eklenmemiş olacak şekilde toplamda 10 adet örnek hazırlanmıştır. Deneysel prosedür olarak bir önceki kan analizi ile aynı yol izlenmiştir.

Kan örneklerin yapılan geçerlendirme çalışmalarından tatmin edici düzeyde sonuçların saptanmasından sonra doku örnekleri için geçerlendirme çalışması aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada son geçerlendirme çalışmasında kanları kullanılan gönüllülere ait 2 adet omentum dokusunda hem ajan eklenerek (GC-ECD'ye enjeksiyon esnasında 15 pg/µL olacak şekilde OCP, PCB ve PBDE karişımı ilave edilmiştir.) hem de ajan eklenmeden KOK analizleri yapılmıştır. Yaklaşık olarak 0.2 g tartılan homojenize omentum dokulara I.S. olarak 15 ng PCB 103 ve 10 ng PCB 198 içeren hekzan zltisi eklenmiştir. I.S.'ların eklenmesi sonrası doku örneklerinde zzcler azot gazı yardımıyla uçurulmuştur. Örneklere 1:5 (a/a) oranında susuz sodyum sülfat eklenmiş ve bagetle iyice kariştırılarak doku suyunun tamamen tutulması sağlanmıştır. Büchi E-816 SOX ekstraksiyon cihazında 90 mL hekzan:diklorometan (1:1, h:h) karişımı ile ekstre edilmiştir.

Ekstraksiyon cihazındaki programın detayları;

**Ekstraksiyon süresi:** 120 dk.

**Yıkama Süresi:** 10 dk.

**Kurutma süresi:** 10 dk.

70°C'de hafif azot gazı akımı altında 2 mL'ye yoğunlaştırılan ekstreler silika fraksiyonlandırma işlemine tabi tutulmuştur. Bu amaçla kolona 3,5 g %20 (a/a)

sülfürik asitle aktive edilmiş silika ve üzerine 1 g susuz sodyum sülfat konulmuştur. Kolon 5 mL hekzan ile şartlandırılmış ve ekstreler kolona uygulanmıştır. Elüsyon için sırasıyla 25 mL hekzan, 25 mL hekzan:diklorometan (1:1,h:h) ve 25 mL diklorometan geçirilmiş ve elüentler toplanmıştır. Toplanan elüentler 70°C’de hafif azot gazı akımı altında uçurularak hacmen 100 µL’ye yoğunlaştırılmış ve GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD’ye enjekte edilmiştir.

Biyolojik örneklerin GC-ECD’de analizleri sırasında cihazın enjeksiyon bölümünde yağ birikmesi sonucu hassasiyetin önemli derecede azalması nedeniyle örnek hazırlığı aşamasında yağın uzaklaştırılması düşünülmüştür. Bu nedenle son geçerlendirme çalışması olarak KOK’ların yüksek konsantrasyondaki asitten etkilenme derecesini saptamak amacıyla 2 farklı geçerlendirme çalışması yapılmıştır. İlkinde sülfürik asit, biyolojik örneklerin geçirileceği kolon içindeki silikaya uygulanmış, ardından 15 pg/µL konsantrasyonda KOK çözeltisinin yarısı asit uygulanmış, yarısı ise uygulanmamış silika kolondan geçirilerek asit kalıntıları distile su ile yıkanıp uzaklaştırılmış 70°C’de hafif azot gazı akımı altında 200 µL’ye yoğunlaştırılıp GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD’ye enjekte edilmiştir. İkinci asit etkisi çalışmasında 15 pg/µL konsantrasyonda KOK standart çözeltisinin yarısına 2.5 mL sülfürik asit eklenerek, diğer yarısına eklenmeden örnekler hazırlanmış, asit kalıntıları distile su ile yıkanıp uzaklaştırılmış 70°C’de hafif azot gazı akımı altında 200 µL’ye yoğunlaştırılıp GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD’ye enjekte edilmiştir.

### **3.3.1.3. Kandan DNA İzolasyonuna Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları**

DNA İzolasyon işlemi için de bir seri geçerlendirme çalışması gerçekleştirilmiştir. İlk olarak farklı DNA saflaştırma kitleri kullanılarak aynı bireyden alınan kan örneklerinde DNA saflaştırma işlemleri yapılmıştır. Bu çalışmadaki amaç farklı markalara ait DNA saflaştırma kitlerinin verimlerini birbirleriyle kıyaslamaktır.

Bir sonraki geçerlendirme çalışmasında ise aynı bireyden alınan kan örneklerinde öncelikle lenfosit izolasyonu yapılmış ve elde edilen lenfositlerden DNA saflaştırma işlemi, Thermo Gene Jet marka kitin farklı 2 versiyonuyla yapılmıştır. Bu çalışmadaki amaç aynı markaya ticari kite ait farklı 2 versiyona sahip DNA saflaştırma kitlerinin verimlerini birbirleriyle kıyaslamaktır.

Tam kan ve izole lenfositlerden DNA izolasyonu ile geçerlendirme çalışmalarına devam edilmiştir. Dublike yapılan bu çalışmada amaç DNA saflaştırma prosedürünün başına eklenen daha yoğun lenfosit izolasyonunun ve deneysel aşamaya eklenen RNase A'nın elde edilen DNA kalitesine etkisini saptamaktır.

Bir diğer geçerlendirme çalışması ise kan örneği saklama sıcaklığının DNA kalitesine etkisini belirlemek için yapılmıştır. Çalışmada aynı bireyden alınan kan örneği porsiyonlara ayrılarak +4°C, -20°C ve -80°C'de 5 gün süre boyunca saklanmıştır. Saklanan kan örneklerinde DNA izolasyonu yapılmış ve elde edilen DNA kalitesi kontrol edilmiştir.

Geçerlendirme çalışmalarında izolasyonu yapılan DNA örnekleri nanodrop cihazında spektrofotometrik yolla ölçölmöş, A260 (*ng/μL* DNA konsantrasyonu), A280 (protein miktarı), A260/A280 (RNA bulaşığı) ve A260/230 (tuz bulaşığı) nm dalga boylarından yararlanılarak yapılan izolasyonların kaliteleri saptanmıştır.

### **3.3.2. KOK'ların İnsan Biyolojik Örneklerinde Analizleri**

Laboratuvara ulaşan biyolojik örneklerdeki KOK miktarlarının tespiti, laboratuvar grubumuz tarafından daha önce yayınlanmış ve geçerlendirme çalışmalarında tekrar optimize edilmiş olan yöntemlere uygun olarak yapılmıştır (Karaca ve ark., 2014; Kocagoz ve ark., 2014).

#### **3.3.2.1. İnsan Kan Örneklerinde KOK'ların Analizi**

Tam kan örneklerinden 2'şer *mL* temiz tüplere alınmış, I.S. olarak 15 *ng* PCB 103 ve 10 *ng* PCB 198 içeren hekzan eklenmiştir. Eritrositler sonikatör ve vorteks yardımıyla patlatılmış, 1 *mL* metanol eklenerek proteinler öktürölmöştür. Örnekler 2'şer kez 5'er *mL* hekzan:aseton (9:1, h/h) karışımı ile vorteks cihazı yardımıyla 2 *dk.* karıştırılarak ekstre edilmiştir. Birleştirilen ekstraktlar hafif azot gazı akımı altında 2 *mL*'ye yoğunlaştırılmıştır. Ekstraktlar, daha önce 3 saat boyunca 200°C'de aktive edilip soğuduktan sonra %20 (a:a) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ile asitlendirilmiş silikaya uygulanmıştır ve sırasıyla 25 *mL* hekzan, 25 *mL* hekzan:diklorometan (1:1, h/h) ve 25 *mL* diklorometan ile elüe edilmiştir. Elüentler 70°C'ye ayarlı su banyosunda hafif azot gazı akımı altında 200 *μL*'ye yoğunlaştırılmıştır. Yoğunlaştırılan ekstraktlar GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD'ye enjekte edilmiştir.

### 3.3.2.2. İnsan Mide, Böbrek ve Yağ Dokusu Örneklerinde KOK'ların Analizi

Mide grubu mide kontrol dokusu ve malign tümörlü doku, böbrek grubu benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku örnekleri önce homojenize edilmiş ve ardından her birinden ortalama  $\sim 0.4$  g tartılmıştır. Omentum dokuları ve prerenal yağ dokuları ise önce homojenize edilmiş ve ardından ortalama  $\sim 0.2$  g tartılmıştır. Doku homojenatlarına I.S. olarak hekzan içerisinde 10 ng PCB 103 ve 5 ng PCB 198 içeren çözelti eklenerek karıştırılmış ve azot gazı altında organik çözücünün tamamen uçması sağlanmıştır. Ağırlıkça 1:5 oranında susuz  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  eklenen örnekler, 90 mL hekzan:diklorometan (1:1, h/h) karışımı ile toplamda 2 saat süren yöntemde Büchi E-816 SOX otomatik ekstraksiyon cihazı yardımıyla ekstre edilmiştir.

Ekstraksiyon cihazındaki programın ayrıntıları;

**Ekstraksiyon süresi:** 120 dk.

**Yıkama Süresi:** 10 dk.

**Kurutma süresi:** 20 dk.

Ekstraktlar hafif azot gazı akımı altında 3 mL'ye yoğunlaştırılmış ve 1.5 mL'si KOK analizi için, 0.5 mL'si ise gravimetrik yağ analizinde kullanıldıktan sonra geriye kalan 1 mL  $-86^\circ\text{C}$ 'de saklanmıştır. KOK analizi için ayrılan ekstreler 2'şer kez 2.5'er mL derişik sülfürik asit eklenerek ekstraktın içerisindeki yağlar uzaklaştırılmıştır. Yağından kurtarılan ekstraktlar, 1.5'er mL distile su ile yıkanarak olası sülfürik asit kalıntıları uzaklaştırılmıştır. Turnusol kağıdı ile pH kontrolü yapıldıktan sonra susuz sodyum sülfat ile olası su içeriğinden temizlenen ekstraktlar  $70^\circ\text{C}$  su banyosunda hafif azot gazı akımı altında hacmen 50  $\mu\text{L}$ 'ye yoğunlaştırılmıştır. Yoğunlaştırılan ekstraktlar GC viyallerindeki insörtler içine alınarak GC-ECD'ye enjekte edilmiştir.

### 3.3.3. İnsan İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametreleri Analizi

İdrar örneklerinin 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin konsantrasyonu daha önce tanımlanan yöntem modifiye edilerek ölçülmüştür (Orhan ve ark., 2013; H. Orhan ve ark., 2004; Hilmi Orhan ve ark., 2004). Öncelikle 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin standart çözeltileri ile HPLC yönteminde alıkonma zamanları belirlenmiştir. Sonra 0.5 mL idrar örneği üzerine 15  $\mu\text{L}$  3.3 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eklenmiş ve oda sıcaklığında 10 dk. boyunca inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda

örneklerin üzerlerine 75  $\mu$ L 0.3 M sodyum wolframat eklenmiş ve 12,500 x g'de 10 dk. boyunca santrifüj edilerek olası proteinler çöktürülmüş ve 0.3 mL üst faz HPLC'ye enjekte edilmiştir. Alıkonma zamanı belirlenen 8-OHdG, o,o'-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin pikleri her bir örnekte ayrı ayrı toplanıp birleştirilmiş ve liyofilize edilmiştir. Liyofilize edilen örnekler analiz öncesi 0.2 mL amonyum asetat tamponu (10 mM, pH 4.5) içerisinde çözülmüş ve son konsantrasyonu 1  $\mu$ M olacak şekilde daha önce laboratuvarımızda sentezlenen o,o'-ditirozinin döteryum türevi (o,o'-[<sup>2</sup>H<sub>6</sub>]ditirozin) I.S. olarak eklenmiş ve karıştırılan örnekler 14,000 x g'de 15 dk. boyunca santrifüj edilmiştir. 50  $\mu$ L üst faz Thermo TSQ Quantiva TQH-Q1-0641 model sıvı kromatografisi-triple quadrupole kütle spektrometresi cihazına enjekte edilmiştir. Sıvı kromatografi kısmında analitik phenomenex C18 kolonu (150 x 4.600 mm) kullanılarak örnek içindeki 8-OHdG, o,o'-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozinin diğer maddelerden ayrımı, amonyum asetat tamponu (10 mM, pH 4.5) içerisinde metanol gradiyenti uygulanarak sağlanmıştır, gradiyent programı aşağıdadır:

Mobil faz A: %1 Metanol içeren amonyum asetat tampon çözeltisi (10 mM, pH 4.5)

Mobil faz B: %40 Metanol içeren amonyum asetat tampon çözeltisi (10 mM, pH 4.5)

0. dk. %100 A

13. dk. %70 A

15. dk. %100 A

20. dk. %100 A

8-OHdG, ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin pozitif iyonizasyon modunda *selected reaction monitoring* (SRM) tekniği ile analiz edilmiş, sırasıyla m/z 361 → 315, 216 → 199 (m/z) ve 227 → 181 (m/z) ve m/z 284 → 168 kütle dönüşümleri izlenmiştir (Orhan ve ark., 2013; Orhan ve ark., 2004).

### 3.3.4. İnsan Kan Lenfositlerinde Genetik Polimorfizm Analizleri

Tez çalışması kapsamında kandan lenfositlerinin izolasyonu ve DNA saflaştırma işlemleri sonrasında yer alan tüm deneysel çalışmalar Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, F. Toksikoloji Anabilim Dalından Prof. Dr. H. Sinan SÜZEN yönetimindeki araştırma grubu tarafından gerçekleştirilmiştir.

Mide (mide kontrol ve malign tümör) ve böbrek (gönüllü kontrol, benign tümör ve malign tümör) gruplarında genetik farklılıkların analizi 4 basamaktan oluşmaktadır.

İlk basamak genomik DNA izolasyonudur. Burada tez çalışması kapsamında yer alan gönüllü gruplardan alınan venöz kandaki lökositlerinden ticari olarak satın alınan Thermo Marka Tam Kan İzolasyon kiti yardımıyla genomik DNA izole edilmiştir. İkinci basamak ise Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) analizidir. Bu aşamada öncelikle hedeflenen gene ait mevcut biyoinformatik kaynaklardan yararlanarak gen dizilimi ve polimorfik bölge belirlenerek bu gen dizilimini çoğaltmada kullanılan primerler dizayn edilmiş veya daha önceki çalışmalardan yararlanılmıştır. Hedef bölge için sadece saptanan dizilimin çoğaltılacağı PZR şartları, PZR bileşenlerinin konsantrasyonları, genomik DNA konsantrasyonu, PZR programındaki değişkenler üzerinde çalışılarak optimize edilmiştir. Hedeflenen gen bölgesinin doğru ve sonraki analiz için yeterli olacak şekilde çoğaltılıp-çoğaltılmadığı agaroz jel elektroforez veya poliakrilamid jel elektroforez teknikleri kullanılarak belirlenmiştir. Üçüncü basamak Restriksiyon parça uzunluk polimorfizm analizidir. Bu aşamada hedeflenen polimorfizmde bireyler arasında DNA dizilimindeki farklılığı belirlemek amacıyla restriksiyon enzimi kullanılmıştır. Yine hedef için uygun RE öncelikle biyoinformatik kaynaklardan belirlenmiştir. Daha sonra belirlenen enzimin optimum koşullarda çalışacağı reaksiyon şartları saptanmıştır. Bu aşamalardan sonra tez çalışmasında yer alan gönüllülerde PZR tekniği ile çoğaltılan gen bölgesinin RE uygulaması gerçekleştirilmiştir. Son basamak genotip aydınlatmasıdır. Bu aşamada RPUP analizi sonrasında elde edilen ürünlerde AJE veya PJE tekniği kullanılarak genotip belirlenmesi gerçekleştirilmiştir. Tez çalışması kapsamında yer alan gönüllülerin hedeflenen polimorfizm için homozigot yabancı tip, heterozigot veya homozigot mutant genotipleri jel görüntüleme sisteminde belirlenmiştir.

#### **3.3.4.1. GSTM1'i ve GSTT1'i Kodlayan Genlerinin Analizi**

PZR amplifikasyonu için GSTM1F (5'- GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG C -3, Sense) ve GSTM1R (5'- GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G -3', Antisense); GSTT1F (5'- TTC CTT ACT GGT CCT CAC ATC TC -3', Sense) GSTT1R (5'- TCA CCG GAT CAT GGC CAG CA -3', Antisense) ve CYP1A1F (5'- GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT -3, Sense) ve CYP1A1R (5'- CAG CTG CAT TTG GAA GTG CTC -3, Antisense) primer dizilimlerinden yararlanılmıştır (Suzen ve ark., 2007). Reaksiyon için 10  $\mu$ L genomik DNA, 100 mM Tris-HCl (pH 9.0, 25°C), 500 mM KCl, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 pmol GSTM1, 75 pmol GSTT1 ve 50 pmol CYP1A1 primerleri, 0.2

*mM* dNTP ve 2 *U* *Taq* polimeraz kullanılmıştır. Döngü koşulları aşağıdaki özetlenmiştir.

**İlk denatürasyon:** 95°C 2 *dk.* / 1 döngü

**Denatürasyon:** 94°C 2 *dk.*

**Yapışma:** 59°C 1 *dk.*

**Sentez:** 72°C 2 *dk.* / 5 döngü

**Denatürasyon:** 94°C 30 *san.*

**Yapışma:** 59°C 45 *san.*

**Sentez:** 72 °C 1,5 *dk.* / 30 döngü

**Son sentez:** 72 °C 10 *dk.* / 1 döngü

Hiçbir ekstra bandın olmadığı ve sadece istenen PZR ürünlerinin (GSTM1: 480 *bç*, GSTT1: 215 *bç* ve CYP1A1: 312 *bç*) elde edilip edilmediği %2.0 agaroz jelde kontrol edilmiş genotipleme analizi tamamlanmıştır.

#### 3.3.4.2. GSTP1'i Kodlayan Genin Analizi

GSTP1 I105V polimorfizmi analizi Harries ve ark. tarafından geliştirilen yöntemle gerçekleştirilmiştir (Harries ve ark., 1997). Bu amaçla 500 *ng* genomik DNA standart PZR protokolü ve 5'-ACCCAGGGCTCTATGGGAA-3 ile 5'-TGAGGGCACAAGAAGCCCCT-3 primerleri kullanılarak çoğaltılmıştır. Çoğaltma işlemi için primer yapışma sıcaklığı 55°C olarak ayarlanmıştır. Daha sonra PZR ürünü BsmA I restriksiyon enzimi ile kesilerek genotipler belirlenmiştir.

#### 3.3.4.3. Sitokrom P450 1A1'i (CYP1A1) Kodlayan Genin Analizi

Bu gendeki T6235C polimorfizmi analizi için 5'-AGGTGTAGCCGCTGCACT-3' ve 5'-TAGGAGTCTCT-CATGCCT-3' primerleri kullanılarak 400 *ng* genomik DNA PZR yöntemi ile çoğaltılmıştır (Hayashi ve ark., 1991). Primerlerin genomik DNA ile eşleşmesi 61°C'de gerçekleştirilmiştir. Çoğaltılan hedef bölge Msp I restriksiyon enzimi ile muamele edildikten sonra genotipler aydınlatılmıştır.

#### 3.3.4.4. OGG1'i Kodlayan Genin Analizi

İnsan OGG1 polimorfizm analizi için bu gendeki Ser326Cys polimorfizmi analizinde 5'-AGT GGA TTC TCA TTG CCT TCG -3' ile 5'-GGT GCT TGG GGA ATT TCT TT-3' primerleri kullanılarak 57°C'de çoğaltma işlemi yapılmıştır (J. I. Kim ve ark., 2003). Çoğaltılan hedef bölge *Sat I* restriksiyon enzimi ile muamele edilerek genotiplleme yapılmıştır. Kesim profiline göre 251 baz çiftlik (bç) bantlar yabancı tip, 153-98 bç'lik bantlar mutant birey ve 251-153-98 bç'lik profil ise heterozigot bireylere aittir.

#### 3.3.5. İnsan Doku Örneklerinde CYP1A Enzim Aktivitesi Ölçümü

Doku örnekleri (mide kontrol dokusu ve mide malign tümörlü doku, böbrek benign tümörlü doku ve böbrek malign tümörlü doku ve çevre dokuları) *g organ/2 ml* olacak şekilde 50 mM fosfat tamponu (pH 7.40, %0.9 NaCl) ile homojenize edilmiştir. Homojenatlar 12,000 x g hızda 20 dk. santrifüj edilerek üst faz ayrılmış, daha sonra bu faz 100,000 x g hızda 1 saat süre ile santrifüj edilmiş, sitozolik ve mikrozomal fraksiyon ayrılmıştır. Mikrozomal 100 mM fosfat tamponu (pH 7.40, %25 gliserol ve %0.1 EDTA) ile süspande edilmiş ve kullanım zamanına kadar 86°C'de saklanmıştır.

CYP1A aktivitesi için substrat olarak etoksirezorufin kullanılarak Burke ve Mayer'in yöntemi esas alınıp ölçülmüştür (Burke ve Mayer, 1974). Deneysel aşamada bazal düzeyde örneklerde oluşabilecek rezorufin düzeyleri dikkate alınmıştır. Bunun için 185 µL tamponun (90 mM KPi; pH 7.40) üzerine son konsantrasyonu 3.7 µM olacak şekilde etoksirezorufin çözeltisinden 20 µL, 25 µL 1:10 dilüe mikrozom, 250 µL soğuk aseton çözeltisi ve son konsantrasyonu 0.22 mM olacak şekilde 20 µL NADPH çözeltisi eklenmiştir ve vortekslenmiştir. Örnekler florometrik ölçüm için 96'lık well plate'e aktarılmıştır. Ayrıca örneklerle reaksiyon durdurucu ajan olan soğuk aseton eklemekten de analiz prosedürü uygulanmıştır. Oluşan rezorufin düzeyleri florimetrik olarak ex: 530 nm, em: 586 nm'de ölçülmüştür. Kinetik izlenen rezorufin düzeyleri, bazal düzeylerden çıkarılarak CYP1A aktivite düzeyleri kalibrasyon çözeltileri yardımıyla hesaplanmıştır. Kalibrasyon çözeltileri ise rezorufinin 10 µM stok çözeltisinden 0, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1000 µL çekilip tamponla 2 mL'ye tamamlanarak (Tampon; 90 mM KPi; pH 7.40) hazırlanmıştır.

### 3.3.6. İnsan Doku Örneklerinde Protein Miktar Analizi

Sığır serum albümin 1000  $\mu\text{g/mL}$  stok çözeltisinden hareketle 0  $\mu\text{g/mL}$ , 125  $\mu\text{g/mL}$ , 250  $\mu\text{g/mL}$ , 500  $\mu\text{g/mL}$ , 750  $\mu\text{g/mL}$  ve 1000  $\mu\text{g/mL}$  konsantrasyonlarda kalibrasyon çözeltileri hazırlanmıştır. 96 well plate kuyucuklarına kalibrasyon çözeltileri ve 1:10 dilüe mikrozomlar (3.3.5. *İnsan Doku Örneklerinde CYP1A Enzim Aktivitesi Ölçümü* bölümünde yer alan dokulara ait mikrozom örnekleri) 25'er  $\mu\text{L}$  olarak pipetlenmiştir. Tüm kuyucuklara 25'er  $\mu\text{L}$  bakır reajanı eklenmiş ve karanlıkta oda sıcaklığında örnekler 10 dk. inkübasyona bırakılmıştır. Süre sonunda kalibrasyon çözeltileri ve örneklerin üzerine 75'er  $\mu\text{L}$  1:10 dilüe folin fenol çözeltisi eklenmiş ve 50°C'de 10 dk. boyunca çalkalanarak karanlıkta inkübe edilmiştir. Inkübasyon süresi sonunda çözeltilerin absorbanı 540 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak çoklu plaka okuyucuda ölçülmüştür. (Lowry ve ark., 1951).

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Tez çalışmasında elde edilen veriler IBM-SPSS 25.0 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Bazı demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı vb.) yüzde oran olarak bildirilmiştir. Tez çalışmasında yer alan nümerik değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları Shapiro-Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Biyolojik örnek KOK konsantrasyonlarının, makromoleküler hasar parametre düzeylerinin ve enzim aktivitelerinin sonuçları grafiklerde medyan değerleri olacak şekilde gösterilmiştir. Medyan değerlerinin eşit, ancak iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu durumlarda hangi grubun önemli oranda yüksek olduğunu yorumlayabilmek için sıra değerleri ortalamasına (mean rank) bakılarak yorum yapılmıştır. Sıra değerleri ortalaması hangi grupta daha yüksekse o grupta konsantrasyonların diğer gruba kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu kabul edilmiştir. Tez çalışmasında kullanılan medyan değerler arasındaki farkın önem testleri aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

- Kan KOK konsantrasyonları karşılaştırılması;
  - Mide grubu; independent samples Mann-Whitney U testi,
  - Böbrek grubu; independent samples Kruskal-wallis, anova (sadece heptaklor için),
- Doku KOK konsantrasyonları karşılaştırılması;
  - Mide grubu; independent samples Mann-Whitney U testi,

- Böbrek grubu; 2-related samples Wilcoxon Signed Ranks, independent samples Mann-Whitney U testi
- Hasar Parametreleri karşılaştırması;
  - Mide grubu; independent samples Mann-Whitney U testi
  - Böbrek grubu; independent samples Kruskal-wallis
- Enzim aktivitesi karşılaştırılması;
  - Mide grubu; independent samples Mann-Whitney U testi
  - Böbrek grubu; paired samples T test, 2-related samples Wilcoxon Signed Ranks
- Kan ve dokular arası KOK konsantrasyonlarına ait korelasyonlar ve enzimatik aktivite ile doku KOK konsantrasyonlarına ait korelasyonlar için Spearman veya Pearson korelasyon testi kullanıldı.

Anlamlılık sınırı olarak  $p < 0.05$  kabul edilmiştir. Enzimlerin genetik polimorfizm verileri için OR hesaplamalarında lojistik regresyon uygulanmıştır.

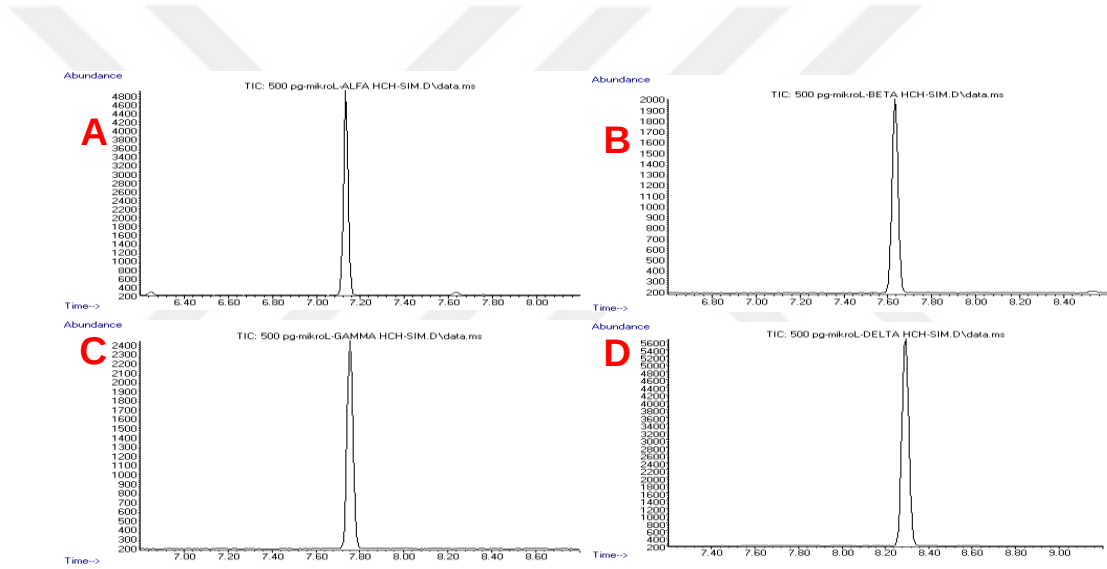
## Bulgular

### 4.1. Analitik Geçerlendirme Bulguları

#### 4.1.1. KOK'lar için Gaz Kromatografik Ölçüm Yöntemi Geliştirilmesine Ait

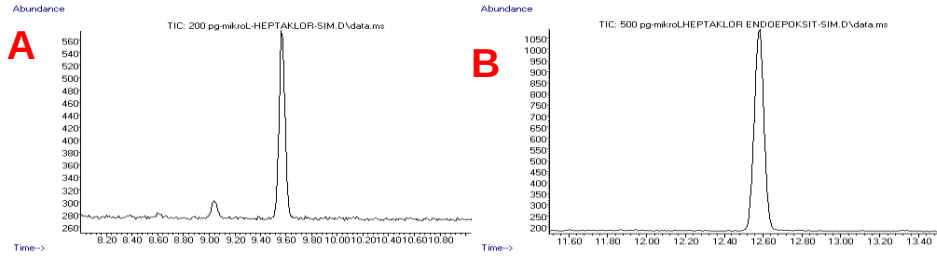
##### Bulgular

Tez kapsamında KOK ölçüm yöntemi kurmak için '3.3.1.1.' bölümünde de bahsedildiği üzere cihaz hasassiyetini saptamak için, KOK türevleri çeşitli konsantrasyonlarda GC-MS cihazına enjekte edilmiştir. Kromatogramlar **Şekil 5-12**'te sunulmuştur.



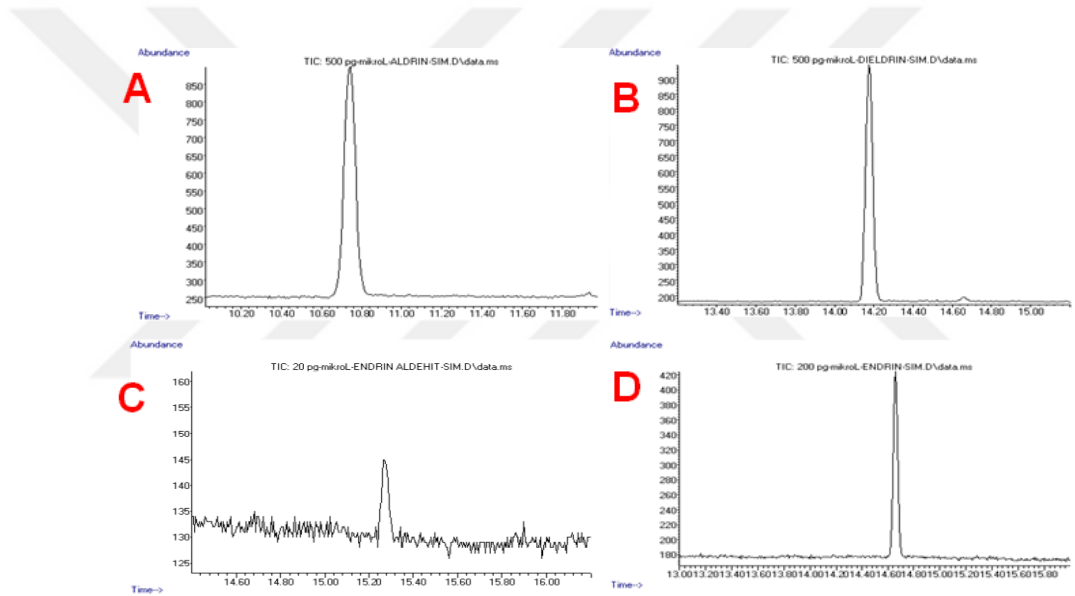
**Şekil 5.** HCH grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 500 pg/μL konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:**  $\alpha$ -HCH alıkonma zamanı; 7.132 dk., SIM iyonları (m/z); 181, 183, 219, 109; **B:**  $\beta$ -HCH alıkonma zamanı; 7.633 dk., SIM iyonları (m/z); 181, 183, 219, 109; **C:**  $\gamma$ -HCH alıkonma zamanı; 7.760 dk., SIM iyonları (m/z); 181, 183, 219, 109; **D:**  $\delta$ -HCH alıkonma zamanı; 8.289 dk., SIM iyonları (m/z); 181, 183, 219, 109.



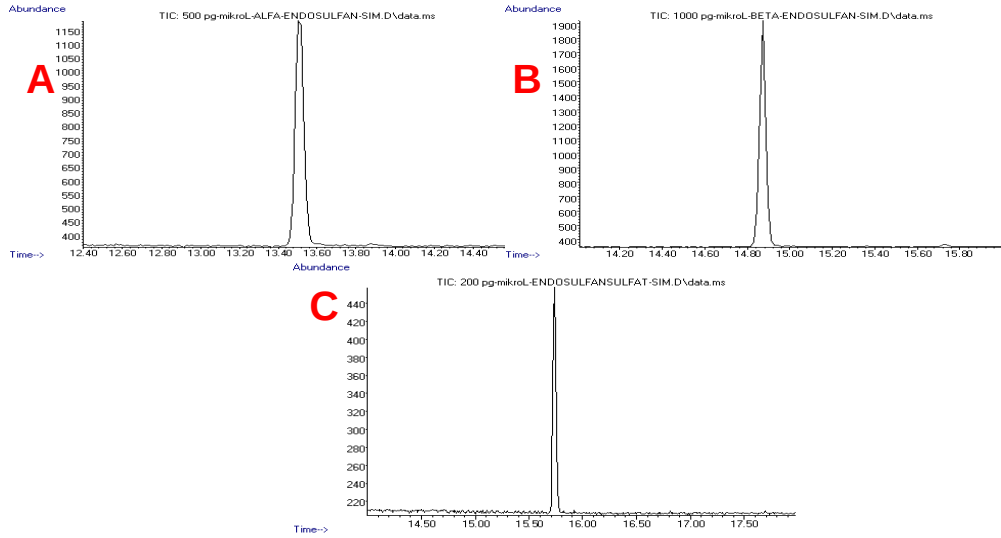
**Şekil 6.** Klordan grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200  $pg/\mu L$  ve 500  $pg/\mu L$  konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:** heptaklor alıkonma zamanı; 9.556 dk., SIM iyonları (m/z); 65, 100, 102, 237, 272, 274; **B:** heptaklor endoepoksit alıkonma zamanı; 12.600 dk., SIM iyonları (m/z); 183, 81, 253, 217.



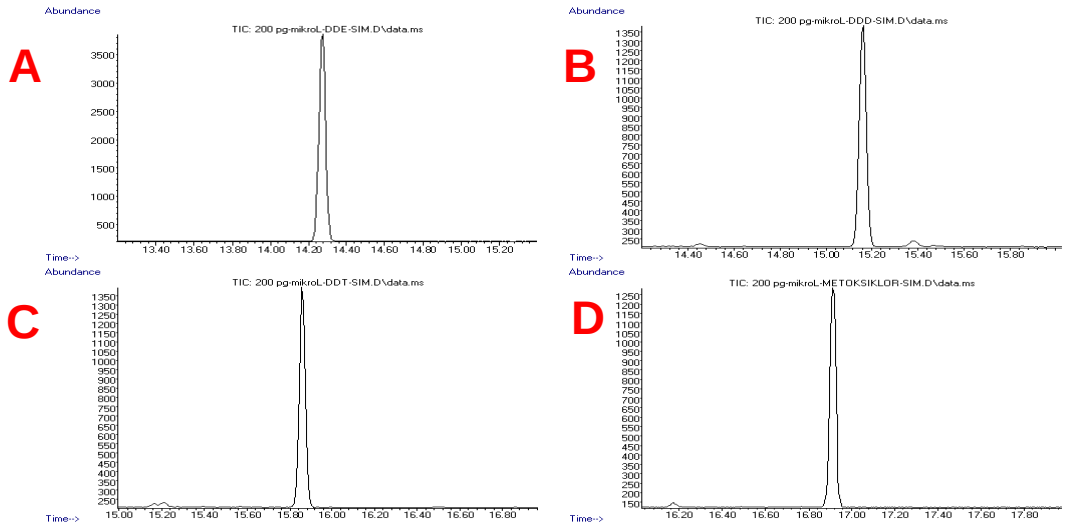
**Şekil 7.** Drin grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 500  $pg/\mu L$  ve 200  $pg/\mu L$  konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:** aldrin alıkonma zamanı; 10.736 dk., SIM iyonları (m/z); 66, 263, 91, 101, 79, 265; **B:** dieldrin alıkonma zamanı; 14.179 dk., SIM iyonları (m/z); 81, 82, 108, 263; **C:** endrin aldehit alıkonma zamanı; 14.283 dk., SIM iyonları (m/z); 67, 250, 345; **D:** endrin alıkonma zamanı; 14.660 dk., SIM iyonları(m/z); 81, 82, 108, 263.



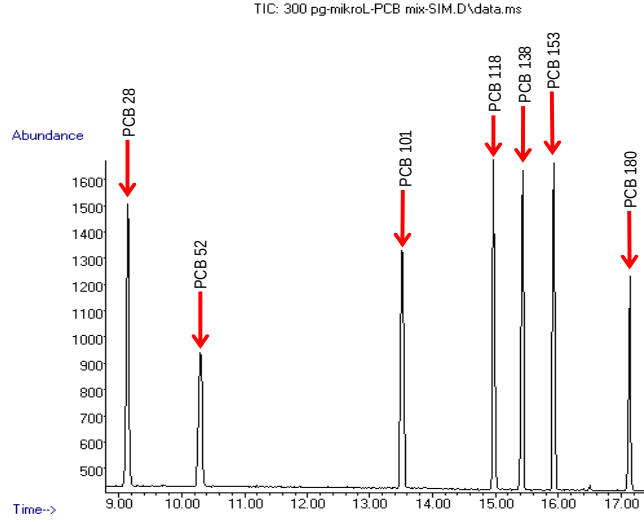
**Şekil 8.** Endosülfan grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200  $pg/\mu L$ , 500  $pg/\mu L$  ve 1000  $pg/\mu L$  konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:**  $\alpha$ -endosülfan alıkonma zamanı; 13.505 dk., SIM iyonları (m/z); 207, 195, 241, 237; **B:**  $\beta$ -endosülfan alıkonma zamanı; 14.896 dk., SIM iyonları (m/z); 159, 170, 195, 206, 207, 237, 241, 265; **C:** endosülfan sülfat alıkonma zamanı; 15.743 dk., SIM iyonları (m/z); 229, 239, 272, 274, 387.



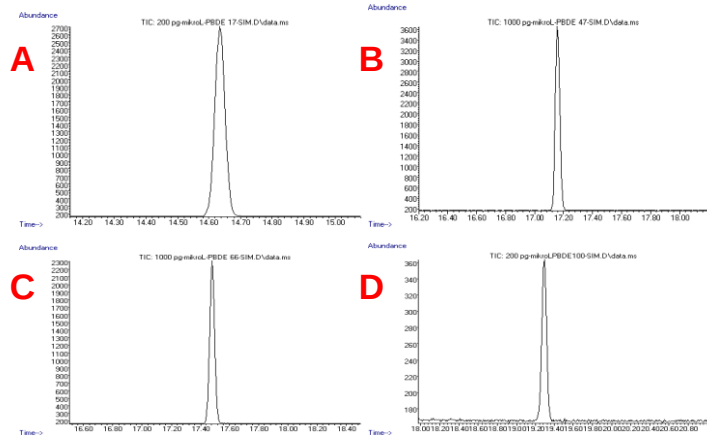
**Şekil 9.** DDT grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200  $pg/\mu L$  konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:** 4,4'-DDE alıkonma zamanı; 14.271 dk., SIM iyonları (m/z); 176, 210, 246, 248, 318; **B:** 4,4'-DDD alıkonma zamanı; 15.166 dk., SIM iyonları (m/z); 165, 199, 212, 235, 237; **C:** 4,4'-DDT alıkonma zamanı; 15.865 dk., SIM iyonları (m/z); 165, 199, 212, 235, 237; **D:** metoksiklor alıkonma zamanı; 16.911 dk., SIM iyonları (m/z); 227, 228, 274.



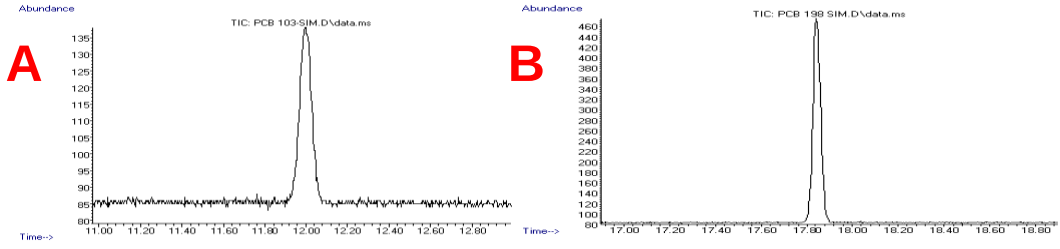
**Şekil 10.** İndikatör PCB grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 300  $pg/\mu L$ , konsantrasyonda SIM modunda iyon kromatogramları.

PCB 28 alıkonma zamanı; 9.157 dk., SIM iyonları (m/z); 256, 258. PCB 52 alıkonma zamanı; 10.289 dk., SIM iyonları (m/z); 290, 292. PCB 101 alıkonma zamanı; 13.512 dk., SIM iyonları (m/z); 254, 256, 326, 328. PCB 118 alıkonma zamanı; 14.987 dk., SIM iyonları (m/z); 254, 256, 326, 328. PCB 138 alıkonma zamanı; 15.433 dk., SIM iyonları (m/z); 290, 292, 360, 362. PCB 153 alıkonma zamanı; 15.930 dk., SIM iyonları (m/z); 290, 292, 360, 362. PCB 180 alıkonma zamanı; 17.130 dk., SIM iyonları (m/z); 324, 326, 394, 396.



**Şekil 11.** PBDE grubu KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 200  $pg/\mu L$  ve 1000  $pg/\mu L$  konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:** PBDE 17 alıkonma zamanı; 14.634 dk., SIM iyonları (m/z); 246, 248, 406, 408; **B:** PBDE 47 alıkonma zamanı; 17.157 dk., SIM iyonları (m/z); 326, 484, 486, 488; **C:** PBDE 66 alıkonma zamanı; 17.496 dk., SIM iyonları (m/z); 326, 484, 486, 488; **D:** PBDE 100 alıkonma zamanı; 19.284 dk., SIM iyonları (m/z); 404, 406, 564, 566.

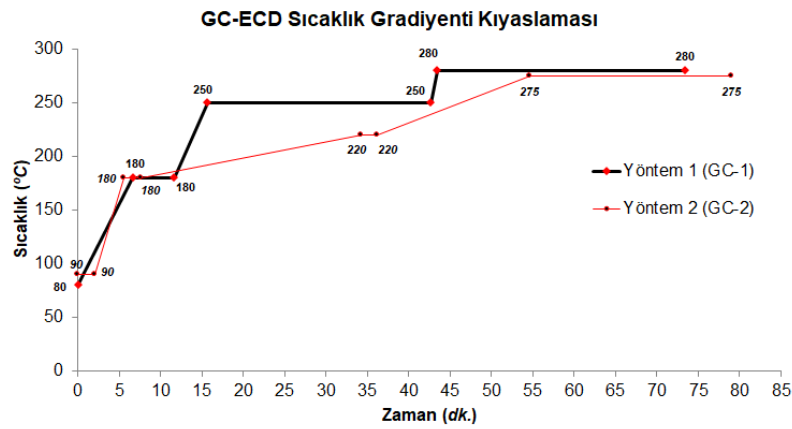


**Şekil 12.** İnternal standartlar olarak kullanılan (PCB 103 ve PCB 198) KOK türevlerinin organik çözücü içerisinde 100  $pg/\mu L$  ve 150  $pg/\mu L$  konsantrasyonlarda SIM modunda iyon kromatogramları.

**A:** PCB 103 alıkonma zamanı; 12.019 dk., SIM iyonları (m/z); 289, 291; **B:** PCB 198 alıkonma zamanı; 17.854 dk., SIM iyonları (m/z); 428, 430.

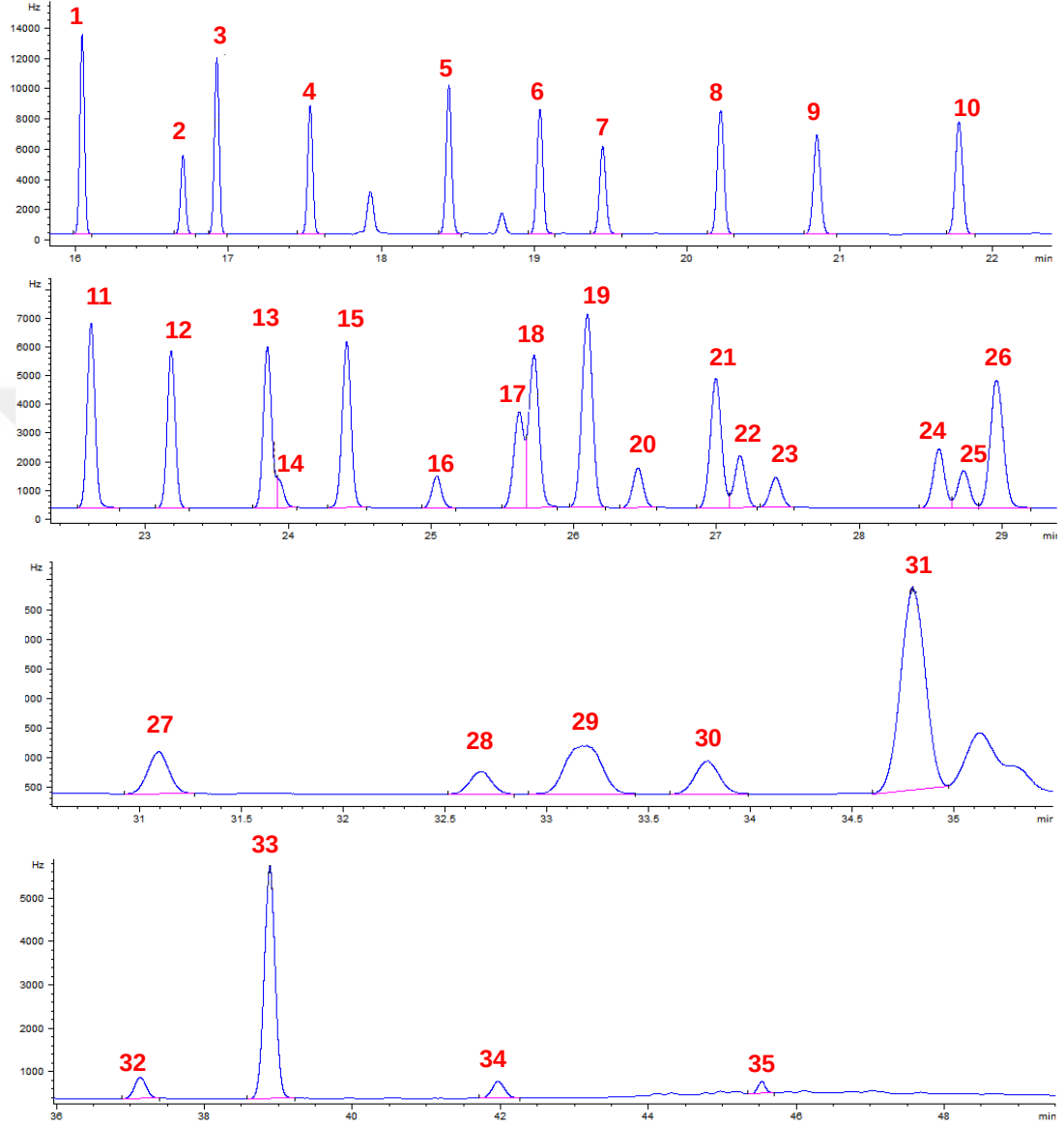
GC-MS'e enjeksiyonu yapılan KOK'ların alıkonma zamanları belirlenmiştir. GC-MS tekniği ile KOK türevlerinin analizleri yapısal doğrulama da yapılabilmesi açısından büyük önem teşkil etmektedir. Elde edilen kromatogramlardan GC-MS tekniğinin KOK analizlerindeki hassasiyeti de incelenmiştir.

KOK'lara ait karışım (organik çözücü içerisinde enjeksiyon konsantrasyonu 15  $pg/\mu L$  olacak şekilde OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) hazırlanarak iki farklı GC-ECD (GC-1 ve GC-2) yönteminde analiz edilmiştir. GC-ECD'de kullanılan 2 farklı yöntemle göre sıcaklık gradiyenti kıyaslaması grafiksel olarak **Şekil 13**'te gösterilmiştir.



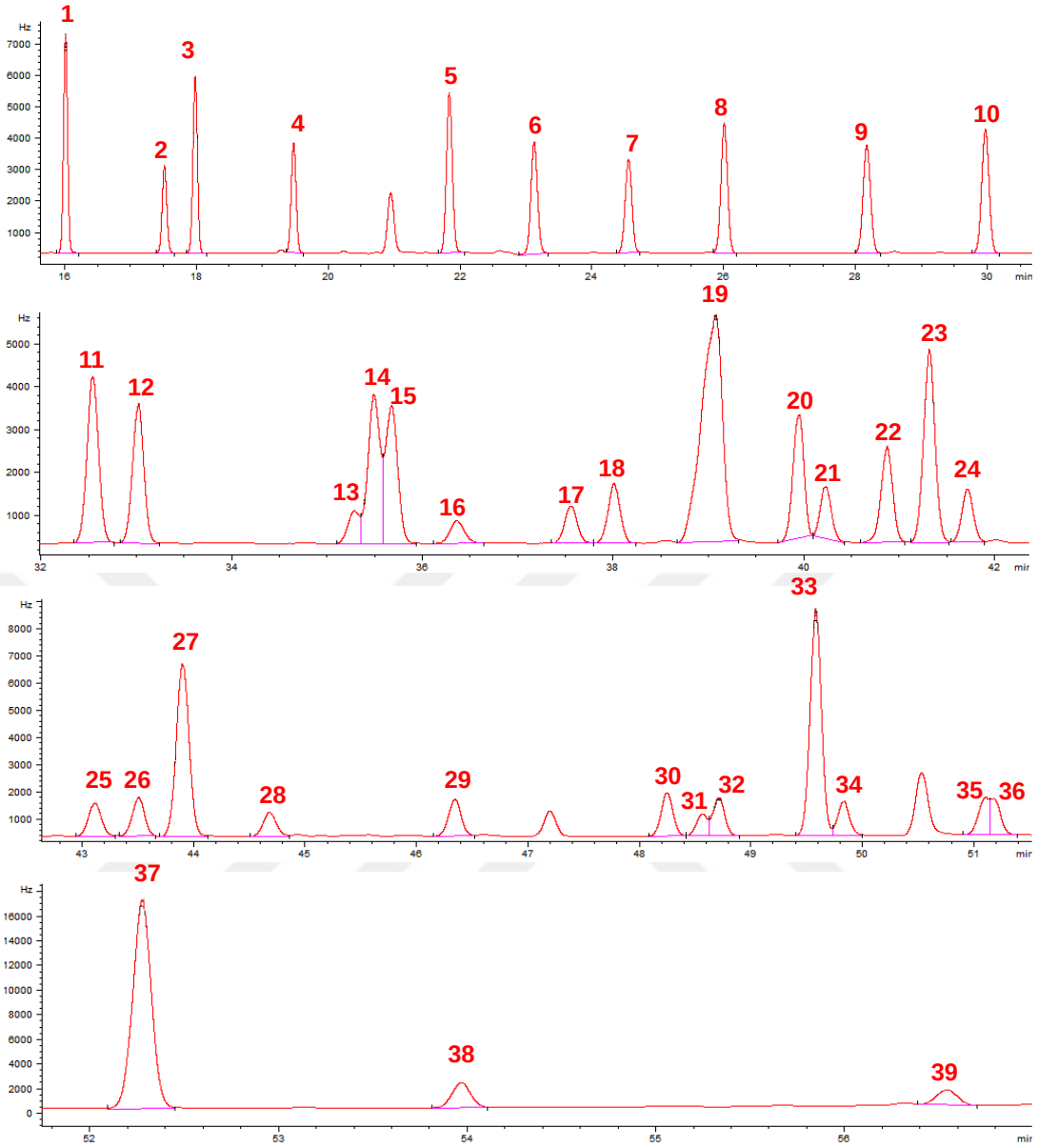
**Şekil 13.** İki farklı GC-ECD yönteminde sıcaklık gradiyenti şeması.

GC-1 ve GC-2 yöntemiyle ile analiz edilen çözücü içerisinde 15  $pg/\mu L$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE'ye ait kromatogramlar **Şekil 14**'te ve **Şekil 15**'te gösterilmiştir.



**Şekil 14.** GC-1 yöntemiyle ile analiz edilen organik çözücü içerisindeki 15  $pg/\mu L$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait GC-ECD kromatogramları.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: PCB 52, 8: aldrin, 9: PCB 103, 10: heptaklor endoepoksit, 11: PCB 101, 12:  $\alpha$ -endosülfan, 13: 4,4'-DDE, 14: PCB 81, 15: dieldrin ve PCB 77, 16: PBDE 17, 17: endrin ve PCB 123, 18: PCB 118, 19:  $\beta$ -endosülfan, 20: PCB 114, 21: PCB 138, 22: 4,4'-DDD, 23: PCB 105, 24: endrin aldehit, 25: endosülfan sülfat, 26: PCB 153, 27: PCB 167, 28: 4,4'-DDT, 29: metoksiklor ve PCB 156, 30: PCB 157, 31: PCB 180, 32: PBDE 66 ve PCB 169, 33: PCB 198, 34: PCB 189 ve 35: PBDE 100'ü göstermektedir.



**Şekil 15.** GC-2 yöntemiyle analiz edilen organik çözücü içerisinde 15  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait kromatogramları.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: PCB 52, 8: aldrin, 9: PCB 103, 10: heptaklor endoepoksit, 11: PCB 101, 12:  $\alpha$ -endosülfan, 13: PCB 81, 14: 4,4'-DDE, 15: dieldrin, 16: PCB 77, 17: PBDE 17, 18: endrin, 19: PCB 118 ve PCB 123 ve  $\beta$ -endosülfan, 20: 4,4'-DDD, 21: PCB 114, 22: endrin aldehit, 23: PCB 138, 24: PCB 105, 25: endosülfan sülfat, 26: 4,4'-DDT, 27: PCB 153, 28: PCB 26, 29: PCB 167, 30: PCB 156, 31: metoksiklor, 32: PCB 157, 33: PCB 180, 34: PBDE 47, 35: PBDE 66, 36: PCB 169, 37: PCB 198, 38: PCB 189 ve 39: PBDE 100'ü göstermektedir.

GC-1 yöntemi ile pikleri çakışan bazı KOK türevlerinin (dielddrin ve PCB 77, metoksiklor ve PCB 156, PBDE 66 ve PCB 169) GC-2 yöntemi ile rezolüsyonu sağlanmıştır. Benzer şekilde GC-2 yöntemi ile pikleri çakışan bazı KOK türevlerinin (PCB 118 ve  $\beta$ -endosülfan) ise GC-1 yönteminde rezolüsyonu sağlanmıştır. Farklı iki GC yöntemi ile KOK türevlerinin analizlerini gerçekleştirmek, analiz zamanı bakımından süreyi uzatmış olsa da kantifikasyonu yapılan türevlerden bazılarının rezolüsyonunu daha iyi hale getirmek açısından önemli bir avantaj sağlamıştır.

GC-MS'te ve GC-ECD'de alıkonma zamanları belirlenen KOK türevlerinin LOD ve LOQ değerleri hesaplanmış ve **Tablo 6**'da sunulmuştur. GC-ECD'nin GC-MS'e kıyasla çok daha düşük miktarlarda KOK'ların saptanabildiği görülmüştür. Bu nedenle analizlere GC-ECD yöntemi kullanılarak devam edilmiştir.

**Tablo 6.** GC-ECD ve GC-MS cihazların kullanılarak analizi yapılan KOK'lara ait  $pg/\mu L$  cinsinden LOD ve LOQ değerleri.

| KOK Türevleri         | GC-ECD |      | GC-MS |       |
|-----------------------|--------|------|-------|-------|
|                       | LOD    | LOQ  | LOD   | LOQ   |
| $\alpha$ -HCH         | 0.02   | 0.06 | 1.43  | 4.78  |
| $\beta$ -HCH          | 0.02   | 0.08 | 3.21  | 10.71 |
| $\gamma$ -HCH         | 0.01   | 0.03 | 1.69  | 5.62  |
| $\delta$ -HCH         | 0.14   | 0.48 | 1.37  | 4.57  |
| Heptaklor             | 0.03   | 0.12 | 4.09  | 13.64 |
| Aldrin                | 0.01   | 0.05 | 5.17  | 17.24 |
| Heptaklor endoepoksit | 0.01   | 0.03 | 5.77  | 19.23 |
| $\alpha$ -endosülfan  | 0.02   | 0.06 | 3.85  | 12.82 |
| 4,4'-DDE              | 0.03   | 0.09 | 0.51  | 1.70  |
| Dieldrin              | 0.02   | 0.05 | 5.00  | 16.67 |
| Endrin                | 0.04   | 0.13 | 3.53  | 11.76 |
| $\beta$ -endosülfan   | 0.03   | 0.09 | 7.20  | 24.00 |
| 4,4'-DDD              | 0.02   | 0.06 | 1.11  | 3.70  |
| Endrin aldehit        | 0.11   | 0.37 | 4.62  | 15.38 |
| Endosülfan sülfat     | 0.18   | 0.59 | 2.86  | 9.52  |
| 4,4'-DDT              | 0.12   | 0.39 | 1.17  | 3.90  |
| Metoksiklor           | 0.02   | 0.06 | 0.41  | 1.37  |
| PCB 28                | 0.02   | 0.07 | 3.07  | 10.23 |
| PCB 52                | 0.04   | 0.13 | 4.50  | 15.00 |
| PCB 101               | 0.02   | 0.07 | 2.81  | 9.38  |
| PCB 118               | 0.06   | 0.19 | 2.18  | 7.26  |
| PCB 138               | 0.05   | 0.18 | 1.61  | 5.36  |
| PCB 153               | 0.03   | 0.09 | 1.65  | 5.49  |
| PCB 180               | 0.01   | 0.05 | 2.70  | 9.00  |

|                        |      |      |      |       |
|------------------------|------|------|------|-------|
| PCB 81 <sup>*</sup>    | 0.01 | 0.03 | -    | -     |
| PCB 77 <sup>*</sup>    | 0.07 | 0.24 | -    | -     |
| PCB 114 <sup>*</sup>   | 0.03 | 0.10 | -    | -     |
| PCB 105 <sup>*</sup>   | 0.02 | 0.08 | -    | -     |
| PCB 126 <sup>*</sup>   | 0.03 | 0.09 | -    | -     |
| PCB 167 <sup>*</sup>   | 0.01 | 0.04 | -    | -     |
| PCB 156 <sup>*</sup>   | 0.01 | 0.04 | -    | -     |
| PCB 157 <sup>*</sup>   | 0.01 | 0.03 | -    | -     |
| PCB 169 <sup>*</sup>   | 0.03 | 0.09 | -    | -     |
| PCB 189 <sup>*</sup>   | 0.01 | 0.04 | -    | -     |
| PBDE 17                | 0.05 | 0.16 | 0.56 | 1.85  |
| PBDE 47                | 0.02 | 0.07 | 1.90 | 6.35  |
| PBDE 66                | 0.02 | 0.05 | 4.05 | 13.51 |
| PBDE 100               | 0.01 | 0.04 | 5.00 | 16.67 |
| PBDE 153 <sup>**</sup> | 0.02 | 0.06 | -    | -     |

<sup>\*</sup> dbPCB türevleri analizlere sonradan dahil edildiği için GC/MS-SIM tekniği ile analizleri yapılmamıştır. <sup>\*\*</sup> PBDE 153, GC/MS-SIM tekniği ile saptanamamıştır.

0, 1, 5, 10, 15 ve 20  $pg/\mu L$  konsantrasyonlarda KOK karışımları (OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) hazırlanmış ve GC-ECD'de yapılan analiz sonrası kalibrasyon doğruları çizilmiştir. Her bir analite ait doğru denklemleri ve regresyon katsayısı ( $R^2$ ) değerleri **Tablo 7**'de sunulmuştur. Elde edilen  $R^2$  değerlerinin 0.96-0.99 arasında değiştiği görülmüştür ve bu değerlerin bilimsel açıdan kantifikasyonda kullanılabilir minimum  $R^2$  değeri olan 0.75'in üzerinde olduğu saptanmıştır.

**Tablo 7.** KOK türevlerine ait kalibrasyon doğru denklemleri ve  $R^2$  değerleri.

| KOK Türevleri         | GC-ECD Yöntem | Alıkonma zamanı (dk.) | Doğru Formülü ( $y=ax+b$ ) | $R^2$ |
|-----------------------|---------------|-----------------------|----------------------------|-------|
| $\alpha$ -HCH         | 1             | 16.063                | $0.09x - 0.02$             | 0.963 |
| $\beta$ -HCH          | 1             | 16.713                | $0.04x + 0.01$             | 0.969 |
| $\gamma$ -HCH         | 1             | 16.941                | $0.07x - 0.01$             | 0.964 |
| $\delta$ -HCH         | 1             | 17.545                | $0.02x - 0.01$             | 0.958 |
| Heptaklor             | 1             | 19.061                | $0.06x + 0.01$             | 0.966 |
| Heptaklor endoepoksit | 1             | 21.819                | $0.05x + 0.01$             | 0.967 |
| Aldrin                | 1             | 20.249                | $0.06x - 0.00$             | 0.964 |

|                      |   |        |                |       |
|----------------------|---|--------|----------------|-------|
| Dieldrin             | 1 | 24.481 | $0.03x + 0.01$ | 0.968 |
| Endrin               | 1 | 25.721 | $0.02x + 0.00$ | 0.965 |
| Endrin aldehit       | 1 | 28.711 | $0.01x + 0.00$ | 0.973 |
| $\alpha$ -endosülfan | 1 | 23.238 | $0.03x + 0.01$ | 0.968 |
| $\beta$ -endosülfan  | 1 | 26.194 | $0.02x + 0.03$ | 0.989 |
| Endosülfan sülfat    | 1 | 28.877 | $0.01x + 0.00$ | 0.975 |
| 4,4'-DDE             | 1 | 23.921 | $0.03x + 0.00$ | 0.967 |
| 4,4'-DDD             | 1 | 27.286 | $0.02x + 0.01$ | 0.976 |
| 4,4'-DDT             | 1 | 32.884 | $0.00x + 0.00$ | 0.980 |
| Metoksiklor          | 1 | 33.463 | $0.01x + 0.00$ | 0.977 |
| PCB 28               | 1 | 18.458 | $0.05x + 0.05$ | 0.989 |
| PCB 52               | 1 | 19.483 | $0.03x + 0.04$ | 0.986 |
| PCB 101              | 1 | 22.662 | $0.03x + 0.04$ | 0.988 |
| PCB 118              | 1 | 25.812 | $0.04x + 0.01$ | 0.970 |
| PCB 138              | 1 | 27.111 | $0.02x + 0.03$ | 0.988 |
| PCB 153              | 1 | 29.120 | $0.02x + 0.03$ | 0.989 |
| PCB 180              | 1 | 35.08  | $0.02x + 0.02$ | 0.991 |
| PBDE 17              | 1 | 25.112 | $0.01x + 0.01$ | 0.971 |
| PBDE 66              | 1 | 37.430 | $0.00x + 0.01$ | 0.967 |
| PBDE 100             | 1 | 45.786 | $0.01x + 0.00$ | 0.976 |

Bir diğer geçerlendirme çalışmasında KOK'ların uçuculuklarının verime etkisi incelenmiştir. Verim hesabı % cinsinden doğrudan enjeksiyona kıyasla hesaplanmıştır. GC-ECD'de analiz öncesinde hacim ayarlama esnasında çözücünün tamamen uçurulmasıyla **Tablo 8**'de de görüldüğü gibi  $\alpha$ -HCH ve  $\gamma$ -HCH düzeylerinde ~%40-60 oranında kayıp olduğu saptanmıştır. Bu nedenle GC-ECD analizi öncesi örneklerin hacim ayarlanması esnasında çözücüsünün tamamen uçurulmaması gerektiği saptanmıştır.

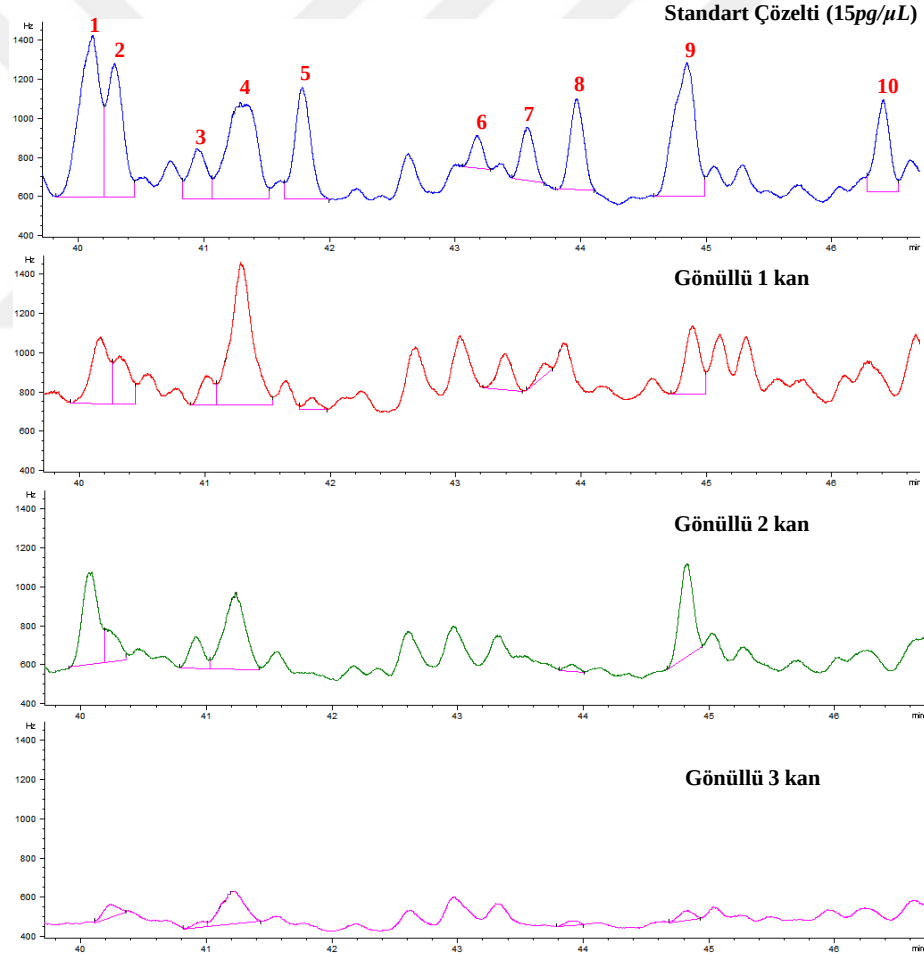
**Tablo 8.** KOK'ların analizinde ekstreyi kuruluğa kadar uçurmanın % olarak verime etkisi.

Veriler ortalama % verim  $\pm$  standart sapma olarak gösterilmiştir.

| KOK Türevleri         | % Verim             |                                                     |                            |
|-----------------------|---------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------|
|                       | Doğrudan Enjeksiyon | Kuruluğa Kadar Uçurulup Tekrar Çözülerek Enjeksiyon | Tam Uçurulmadan Enjeksiyon |
| $\alpha$ -HCH         | 100 $\pm$ 10        | 42 $\pm$ 7                                          | 109 $\pm$ 5                |
| $\beta$ -HCH          | 100 $\pm$ 6         | 115 $\pm$ 22                                        | 106 $\pm$ 5                |
| $\gamma$ -HCH         | 100 $\pm$ 8         | 66 $\pm$ 12                                         | 110 $\pm$ 5                |
| $\delta$ -HCH         | 100 $\pm$ 2         | 136 $\pm$ 28                                        | 101 $\pm$ 7                |
| Heptaklor             | 100 $\pm$ 4         | 89 $\pm$ 9                                          | 107 $\pm$ 5                |
| Aldrin                | 100 $\pm$ 8         | 86 $\pm$ 13                                         | 103 $\pm$ 6                |
| Heptaklor endoepoksit | 100 $\pm$ 5         | 120 $\pm$ 23                                        | 103 $\pm$ 5                |
| $\alpha$ -endosülfan  | 100 $\pm$ 6         | 126 $\pm$ 24                                        | 108 $\pm$ 5                |
| 4,4'-DDE              | 100 $\pm$ 5         | 135 $\pm$ 28                                        | 109 $\pm$ 6                |
| Dieldrin              | 100 $\pm$ 6         | 130 $\pm$ 31                                        | 107 $\pm$ 3                |
| Endrin                | 100 $\pm$ 9         | 142 $\pm$ 26                                        | 107 $\pm$ 7                |
| $\beta$ -endosülfan   | 100 $\pm$ 5         | 138 $\pm$ 35                                        | 104 $\pm$ 6                |
| 4,4'-DDD              | 100 $\pm$ 6         | 139 $\pm$ 28                                        | 108 $\pm$ 5                |
| Endrin aldehit        | 100 $\pm$ 4         | 128 $\pm$ 28                                        | 111 $\pm$ 6                |
| Endosülfan sülfat     | 100 $\pm$ 5         | 133 $\pm$ 24                                        | 86 $\pm$ 9                 |
| 4,4'-DDT              | 100 $\pm$ 3         | 138 $\pm$ 46                                        | 114 $\pm$ 6                |
| Metoksiklor           | 100 $\pm$ 4         | 130 $\pm$ 40                                        | 100 $\pm$ 7                |
| PCB 28                | 100 $\pm$ 5         | 91 $\pm$ 13                                         | 112 $\pm$ 3                |
| PCB 52                | 100 $\pm$ 5         | 115 $\pm$ 9                                         | 115 $\pm$ 5                |
| PCB 101               | 100 $\pm$ 3         | 127 $\pm$ 22                                        | 110 $\pm$ 3                |
| PCB 118               | 100 $\pm$ 4         | 134 $\pm$ 30                                        | 109 $\pm$ 4                |
| PCB 138               | 100 $\pm$ 3         | 133 $\pm$ 25                                        | 110 $\pm$ 5                |
| PCB 153               | 100 $\pm$ 5         | 136 $\pm$ 22                                        | 117 $\pm$ 5                |
| PCB 180               | 100 $\pm$ 4         | 137 $\pm$ 26                                        | 107 $\pm$ 4                |
| PCB 81                | 100 $\pm$ 6         | 136 $\pm$ 24                                        | 116 $\pm$ 0                |
| PCB 77                | 100 $\pm$ 8         | 133 $\pm$ 24                                        | 114 $\pm$ 4                |
| PCB 114               | 100 $\pm$ 9         | 139 $\pm$ 27                                        | 116 $\pm$ 3                |
| PCB 105               | 100 $\pm$ 9         | 140 $\pm$ 27                                        | 116 $\pm$ 4                |
| PCB 126               | 100 $\pm$ 9         | 138 $\pm$ 26                                        | 114 $\pm$ 2                |
| PCB 167               | 100 $\pm$ 8         | 140 $\pm$ 29                                        | 115 $\pm$ 2                |
| PCB 156               | 100 $\pm$ 10        | 141 $\pm$ 29                                        | 113 $\pm$ 4                |
| PCB 157               | 100 $\pm$ 11        | 141 $\pm$ 29                                        | 112 $\pm$ 3                |
| PCB 169               | 100 $\pm$ 16        | 147 $\pm$ 30                                        | 116 $\pm$ 5                |
| PCB 189               | 100 $\pm$ 9         | 142 $\pm$ 30                                        | 110 $\pm$ 3                |
| PBDE 17               | 100 $\pm$ 10        | 147 $\pm$ 35                                        | 116 $\pm$ 6                |
| PBDE 47               | 100 $\pm$ 8         | 149 $\pm$ 40                                        | 109 $\pm$ 7                |
| PBDE 66               | 100 $\pm$ 5         | 148 $\pm$ 44                                        | 111 $\pm$ 8                |
| PBDE 100              | 100 $\pm$ 7         | 147 $\pm$ 50                                        | 105 $\pm$ 7                |

#### 4.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları Bulguları

Altı farklı sağlıklı gönüllü bireyden alınan kan örneklerinde KOK düzeylerine ait analiz yapılmıştır. Bu çalışmanın amacı, tez örneklerinde KOK analizlerini gerçekleştirmeden daha önce çalışılmış olan KOK analiz yöntemini denemektir. Alınan kan örnekleri, '3.3.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme' kısmında atıfta bulunulduğu gibi laboratuvar grubumuzca daha önce yayınlanmış çalışmalarda deney prosedürüne göre analiz edilmiştir. Buna göre GC-ECD kromatogramları **Şekil 16**'da ve elde edilen sayısal veriler ise **Tablo 9**'da sunulmuştur.



**Şekil 16.** Doğrudan organik çözücü içerisinde GC-ECD'ye enjekte edilen 15 pg/μL'lik KOK karışımına ve 3 gönüllünün kan örneklerine ait GC-ECD kromatogramları.

1: 4,4'-DDD, 2: PCB 114, 3: endrin aldehit, 4: PCB 138, 5: PCB 105, 6: endosülfan sülfat, 7: 4,4'-DDT, 8: PCB 153, 9: PCB 126 ve 10: PCB 167'yi göstermektedir.

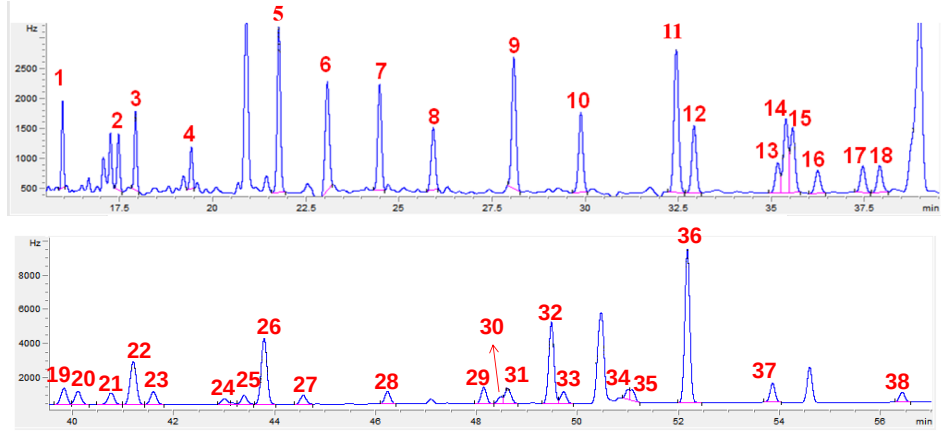
Analiz edilen kan örneklerinde  $\delta$ -HCH türevi hiçbir örnekte saptanmamıştır. Kan örneklerden sadece birinde  $\alpha$ -HCH saptanmamıştır.  $\beta$ -HCH ise sadece 2 örnekte saptanmıştır.  $\gamma$ -HCH tüm kan örneklerinde saptanmıştır. Analiz edilen tüm kan örneklerinde heptaklor ve heptaklor endoepoksit saptanmıştır. Aldrin hiçbir örnekte saptanmamışken, dieldrin ise 2 örnek dışında diğer tüm örneklerde saptanmıştır. Endrin ve endrin aldehit ise analiz edilen tüm örneklerde saptanmıştır.  $\alpha$ -endosülfan ve  $\beta$ -endosülfan tüm örneklerde saptanmışken, endosülfan sülfat hiçbir örnekte saptanmamıştır. 4,4'-DDE analiz edilen tüm örneklerde saptanmışken, 4,4'-DDT ve metoksiklor analiz edilen hiçbir örnekte saptanmamıştır. Hiçbir örnekte 4,4'-DDT saptanmaması, deney kapsamında gönüllü olarak kan örneği veren bu bireylerin yakın dönemde 4,4'-DDT'ye maruz kalmadıklarını ancak metabolitlerinin saptanması nedeniyle geçmişte 4,4'-DDT'ye maruz kaldıklarını göstermektedir. Analiz edilen diğer KOK türevlerine göre ise bireysel varyasyonun özellikle 4,4'-DDE'de fazlaca olması, maruz kalınmış 4,4'-DDT miktarının ne kadar değişken olduğunun bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bir diğer dikkat çeken veri ise tüm örneklerde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonunun aynı örneğe ait 4,4'-DDD konsantrasyonuna kıyasla daha yüksek saptanmış olmasıdır. Bu sonuç ana madde olan 4,4'-DDT'nin biyotransformasyon sonucu daha büyük oranda 4,4'-DDE şeklinde depo edildiğini göstermektedir ki gerçekten de bu sonuç literatürle uyumludur (Morgan ve Roan, 1971). Analizi yapılan 17 OCP türevinden 5 tanesi ( $\delta$ -HCH, aldrin, endosülfan sülfat, 4,4'-DDT, metoksiklor) hiçbir örnekte saptanmamıştır. PCB 28, 52, 118, 138 ve 153 tüm örneklerde saptanmışken, PCB 101 ve PCB 180 ise hiçbir örnekte saptanmamıştır. Analiz edilen kan örneklerinin hiçbirinde PBDE türevleri saptanmamıştır.

**Tablo 9.** Altı farklı sağlıklı gönüllü bireyden alınan kan örneklerinde saptanan KOK türevlerinin *ng/mL tam kan* cinsinden konsantrasyonları.

Veriler *ortalama değer ± standart sapma* olarak sunulmuştur.

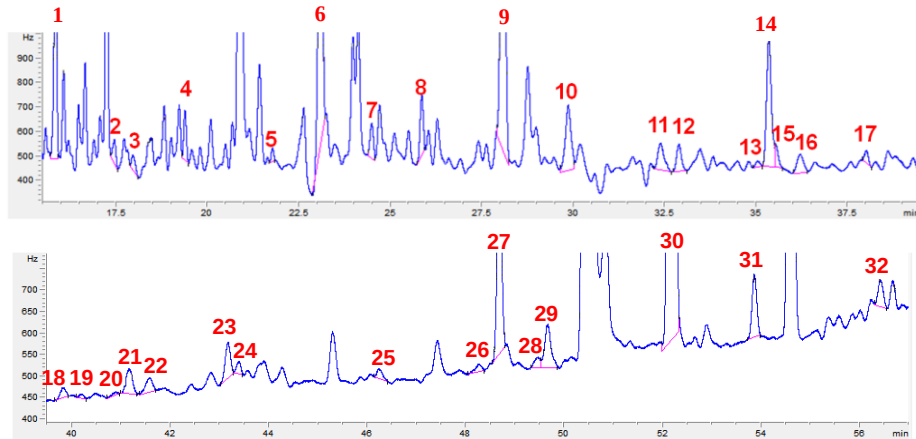
| KOK Türevleri         | Konsantrasyon<br>( <i>ng/mL tam kan</i> ) |
|-----------------------|-------------------------------------------|
| $\alpha$ -HCH         | 0.08 ± 0.07                               |
| $\beta$ -HCH          | 0.05 ± 0.07                               |
| $\gamma$ -HCH         | 0.05 ± 0.01                               |
| Heptaklor             | 0.30 ± 0.02                               |
| Heptaklor endoepoksit | 0.04 ± 0.00                               |
| $\alpha$ -endosülfan  | 0.09 ± 0.02                               |
| 4,4'-DDE              | 1.15 ± 1.35                               |
| Endrin                | 0.47 ± 0.02                               |
| $\beta$ -endosülfan   | 0.02 ± 0.01                               |
| 4,4'-DDD              | 0.05 ± 0.07                               |
| Endrin aldehit        | 0.09 ± 0.01                               |
| PCB 28                | 0.05 ± 0.01                               |
| PCB 52                | 0.08 ± 0.01                               |
| PCB 118               | 0.03 ± 0.01                               |
| PCB 138               | 0.03 ± 0.01                               |
| PCB 153               | 0.02 ± 0.00                               |

Bir diğer geçerlendirme çalışması olarak beş farklı gönüllüden alınan kan örneklerinde KOK türevlerinin analizleri yapılmıştır. Yapılan çalışmada kan örneklerine hem ajan eklenerek (15 *pg/μL* OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımları) hem de ajan eklenmeden eş zamanlı olarak analiz edilmiştir. Bu geçerlendirme çalışmasındaki amacımız tam kan KOK düzeylerinin saptanabilirliğini denemek ve analiz edilen kan örneklerinde bütün KOK türevlerin bulunduğu ortaya çıkacak örnek matriksini görebilmektir. Elde edilen GC-ECD kromatogramları *Şekil 17*'de ve *Şekil 18*'te sunulmuştur.



**Şekil 17.** GC-2 yöntemiyle analiz edilen organik çözücü içerisine eklenmiş olan ve son konsantrasyonu  $15 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımlarına ait GC-ECD kromatogramları.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: PCB 52, 8: aldrin, 9: PCB 103, 10: heptaklor endoepoksit, 11: PCB 101, 12:  $\alpha$ -endosülfan, 13: PCB 81, 14: 4,4'-DDE, 15: dieldrin, 16: PCB 77, 17: PBDE 17, 18: endrin, 19: 4,4'-DDD, 20: PCB 114, 21: endrin aldehit, 22: PCB 138, 23: PCB 105, 24: endosülfan sülfat, 25: 4,4'-DDT, 26: PCB 153, 27: PCB 126, 28: PCB 167, 29: PCB 156, 30: metoksiklor, 31: PCB 157, 32: PCB 180, 33: PBDE 47, 34: PBDE 66, 35: PCB 169, 36: PCB 198, 37: PCB 189 ve 38: PBDE 100'ü göstermektedir.



**Şekil 18.** Geçerlendirme çalışması kapsamında analiz edilen kan örneğinin GC-ECD kromatogramları.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: PCB 52, 8: aldrin, 9: PCB 103, 10: heptaklor endoepoksit, 11: PCB 101, 12:  $\alpha$ -endosülfan, 13: PCB 81, 14: 4,4'-DDE, 15: dieldrin, 16: PCB 77, 17: endrin, 18: 4,4'-DDD, 19: PCB 114, 20: endrin aldehit, 21: PCB 138, 22: PCB 105, 23: endosülfan sülfat, 24: PCB 153, 25: PCB 156, 26: metoksiklor, 27: PCB 180, 28: PBDE 47, 29: PBDE 66, 30: PCB 198, 31: PCB 189 ve 32: PBDE 100'ü göstermektedir.

Geçerlendirme çalışması sonrası elde edilen sayısal veriler **Tablo 10**'da sunulmuştur. HCH grubuna ait analitlerin büyük bir çoğunluğu analizi yapılan örneklerde saptanmıştır.  $\delta$ -HCH türevi analiz edilen tüm kan örneklerinde kantifiye edilebilir sınırın altında olduğu görülmüştür. Heptaklor, analizi yapılan tüm kan örneklerinde saptanmışken, heptaklor endoepoksit türevi ise sadece 1 örnekte saptanmıştır. Aldrin analizi yapılan tüm kan örneklerinde saptanmışken, dieldrin sadece 1 örnekte saptanmıştır. Analizi yapılan tüm kan örneklerinde endrin saptanmıştır. Endrin aldehit ise 4 kan örneğinde kantifiye edilebilir sınırın altında saptanmışken, 1 adet kan örneğinde ise saptanmamıştır. Sülfan grubu türevlerin analizi sonrası kan örneklerinin büyük çoğunluğunda kantifiye edilebilir sınırın altında olduğu görülmüştür. Endosülfan sülfat ise hiçbir kan örneğinde saptanmamıştır. 4,4'-DDE türevi analizi yapılan tüm kan örneklerinde saptanmışken, 4,4'-DDE türevi ise analizi yapılan tüm kan örneklerinde kantifiye edilebilir sınırın altında olduğu görülmüştür. 4,4'-DDT türevi ise hiçbir kan örneğinde saptanmamıştır. PCB türevlerinin büyük bir çoğunluğu analizi yapılan kan örneklerinde saptanmıştır. PCB türevlerinden 6 tanesi (PCB 28, -52, -118, -153, -77 ve -105) analizi yapılan tüm kan örneklerinde saptanmışken, 2 tanesi (PCB 114 ve -169) analizi yapılan kan örneklerinde saptanmamıştır. PCB 189 ise analizi yapılan kan örneklerinin hepsinde kantifiye edilebilir sınırın altında olduğu görülmüştür. PBDE türevlerinden 3 tanesi (PBDE 17, -47 ve -100) tüm kan örneklerinde saptanmışken, PBDE 66 hiçbir kan örneğinde saptanmamıştır.

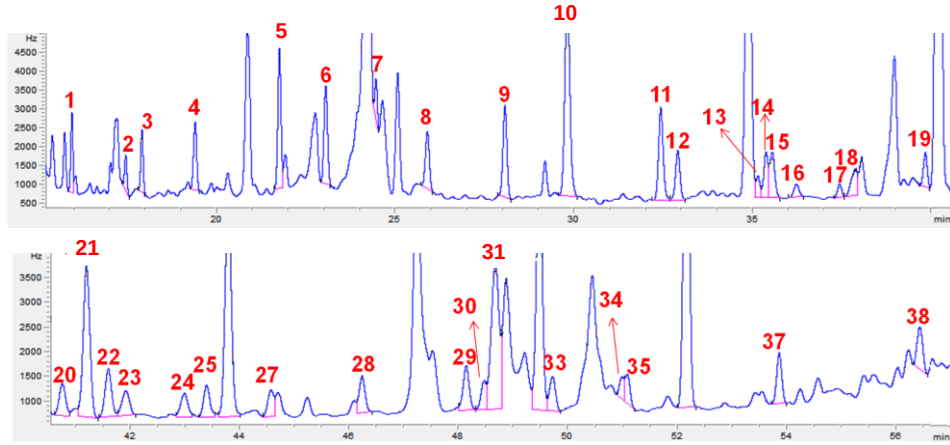
**Tablo 10.** Beş farklı sağlıklı gönüllüden alınan kan örneklerinde ajan eklenmeden ve eklenerek (15  $pg/\mu L$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) saptanan KOK türevlerinin  $ng/mL$  tam kan cinsinden konsantrasyonları.

Veriler ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak sunulmuştur.

| KOK Türevleri         | Konsantrasyon ( $ng/mL$ tam kan) |                 |
|-----------------------|----------------------------------|-----------------|
|                       | -Ajan                            | +Ajan           |
| $\alpha$ -HCH         | 0.28 $\pm$ 0.24                  | 6.09 $\pm$ 3.31 |
| $\beta$ -HCH          | 0.07 $\pm$ 0.09                  | 1.96 $\pm$ 0.22 |
| $\gamma$ -HCH         | 0.06 $\pm$ 0.04                  | 1.79 $\pm$ 0.73 |
| $\delta$ -HCH         | -                                | 1.89 $\pm$ 0.40 |
| Heptaklor             | 0.30 $\pm$ 0.18                  | 4.68 $\pm$ 2.28 |
| Aldrin                | 0.11 $\pm$ 0.03                  | 1.94 $\pm$ 0.72 |
| Heptaklor endoepoksit | 0.07 $\pm$ 0.16                  | 1.76 $\pm$ 0.28 |

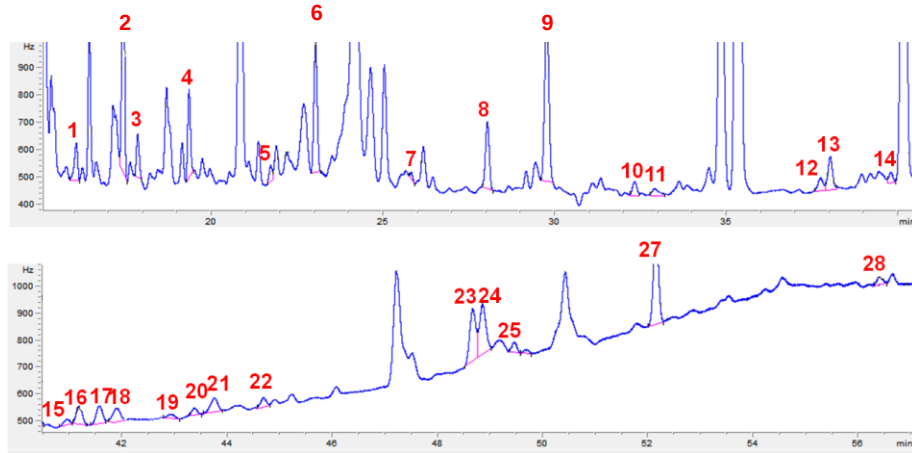
|                      |                  |                 |
|----------------------|------------------|-----------------|
| $\alpha$ -endosülfan | -                | 1.64 $\pm$ 0.27 |
| 4,4'-DDE             | 0.89 $\pm$ 0.61  | 3.12 $\pm$ 0.90 |
| Dieldrin             | 0.02 $\pm$ 0.04  | 1.66 $\pm$ 0.25 |
| Endrin               | 0.02 $\pm$ 0.02  | 2.13 $\pm$ 0.34 |
| $\beta$ -endosülfan  | 0.003 $\pm$ 0.01 | 2.97 $\pm$ 0.40 |
| 4,4'-DDD             | -                | 1.82 $\pm$ 0.14 |
| Endrin aldehit       | -                | 1.03 $\pm$ 0.14 |
| Endosülfan sülfat    | -                | 2.13 $\pm$ 0.18 |
| 4,4'-DDT             | -                | 1.56 $\pm$ 0.42 |
| Metoksiklor          | 0.01 $\pm$ 0.03  | 1.59 $\pm$ 0.55 |
| PCB 28               | 0.06 $\pm$ 0.00  | 1.67 $\pm$ 0.27 |
| PCB 52               | 0.10 $\pm$ 0.04  | 1.77 $\pm$ 0.32 |
| PCB 101              | 0.07 $\pm$ 0.05  | 1.63 $\pm$ 0.08 |
| PCB 118              | 0.09 $\pm$ 0.04  | 2.83 $\pm$ 0.36 |
| PCB 138              | 0.02 $\pm$ 0.02  | 1.61 $\pm$ 0.14 |
| PCB 153              | 0.05 $\pm$ 0.00  | 1.57 $\pm$ 0.10 |
| PCB 180              | 0.04 $\pm$ 0.02  | 1.50 $\pm$ 0.14 |
| PCB 81               | 0.41 $\pm$ 0.92  | 1.79 $\pm$ 0.12 |
| PCB 77               | 0.12 $\pm$ 0.07  | 1.90 $\pm$ 0.16 |
| PCB 114              | -                | 1.71 $\pm$ 0.08 |
| PCB 105              | 0.03 $\pm$ 0.02  | 1.76 $\pm$ 0.08 |
| PCB 126              | 0.01 $\pm$ 0.03  | 1.56 $\pm$ 0.14 |
| PCB 167              | 0.04 $\pm$ 0.02  | 1.55 $\pm$ 0.17 |
| PCB 156              | 0.06 $\pm$ 0.03  | 1.57 $\pm$ 0.04 |
| PCB 157              | 0.05 $\pm$ 0.12  | 1.96 $\pm$ 0.45 |
| PCB 169              | -                | 1.51 $\pm$ 0.05 |
| PCB 189              | -                | 1.90 $\pm$ 0.74 |
| PBDE 17              | 0.15 $\pm$ 0.04  | 1.24 $\pm$ 0.16 |
| PBDE 47              | 0.20 $\pm$ 0.19  | 1.56 $\pm$ 0.16 |
| PBDE 66              | -                | 1.29 $\pm$ 0.07 |
| PBDE 100             | 0.26 $\pm$ 0.15  | 1.76 $\pm$ 0.12 |

Bir diğer geçerlendirme çalışması olarak omentum doku KOK türevlerinin ölçülebilirliği incelenmiştir. Bu çalışmada 2 hastaya ait omentum dokusuna hem ajan eklenerek (15 pg/ $\mu$ L OCP, indikatör PCB, dbPDB ve PBDE türevleri) hem de eklenmeden eş zamanlı olarak analizler yapılmıştır. Elde edilen kromatogramlar **Şekil 19**'da **Şekil 20**'de, sayısal veriler ise **Tablo 11**'de sunulmuştur.



**Şekil 19.** GC-2 yöntemiyle analiz edilen organik çözücü içerisinde 15  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 'lik konsantrasyonlarda OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımına ait GC-ECD kromatogramları.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: PCB 52, 8: aldrin, 9: PCB 103, 10: heptaklor endoepoksit, 11: PCB 101, 12:  $\alpha$ -endosülfan, 13: PCB 81, 14: 4,4'-DDE, 15: dieldrin, 16: PCB 77, 17: PBDE 17, 18: endrin, 19: 4,4'-DDD, 20: PCB 114, 21: endrin aldehit, 22: PCB 138, 23: PCB 105, 24: endosülfan sülfat, 25: 4,4'-DDT, 26: PCB 153, 27: PCB 126, 28: PCB 167, 29: PCB 156, 30: metoksiklor, 31: PCB 157, 32: PCB 180, 33: PBDE 47, 34: PBDE 66, 35: PCB 169, 36: PCB 198, 37: PCB 189 ve 38: PBDE 100'ü göstermektedir.



**Şekil 20.** Geçerlendirme çalışması kapsamında KOK analizi yapılan omentum dokusuna ait GC-ECD kromatogramı.

1:  $\alpha$ -HCH, 2:  $\beta$ -HCH, 3:  $\gamma$ -HCH, 4:  $\delta$ -HCH, 5: PCB 28, 6: heptaklor, 7: aldrin, 8: PCB 103, 9: heptaklor endoepoksit, 10: PCB 101, 11:  $\alpha$ -endosülfan, 12: PBDE 17, 13: endrin, 14: 4,4'-DDD, 15: PCB 114, 16: endrin aldehit, 17: PCB 138, 18: PCB 105, 19: endosülfan sülfat, 20: 4,4'-DDT, 21: PCB 153, 22: PCB 126, 23: metoksiklor, 24: PCB 157, 25: PCB 180, 26: PBDE 47, 27: PCB 198 ve 28: PBDE 100'ü göstermektedir.

**Tablo 11**'de de görüldüğü üzere 2 hastanın omentum örneklerinde ajan eklenerek ve eklenmeyerek toplamda 14 OCP, 11 PCB ve 1 adet PBDE türevinin miktar tayinleri gerçekleştirilmiş ve her bir kirleticinin konsantrasyonu, tabloda tek ortalama değer olarak verilmiştir. 10 adet OCP türevi ( $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH,  $\delta$ -HCH, heptaklor,  $\alpha$ -endosülfan, endosülfan sülfat, aldrin, 4,4'-DDD ve 4,4'-DDT) omentum örneklerinin her ikisinde saptanırken, 3 adet OCP türevi ( $\beta$ -endosülfan, endrin aldehit ve metoksiklor) iki örnekte de saptanmamıştır. 7 PCB türevi (PCB 28, -101, -138, -153, -180, -105 ve -157) her iki omentum örneğinde saptanırken, 4 PCB türevi (PCB 77, -114, -126 ve -156) sadece bir omentum örneğinde saptanmıştır. PBDE türevlerinden sadece PBDE 47 her iki omentum örneğinde saptanmıştır.

**Tablo 11.** İki adet hasta omentum örneğinde ajan eklenmeden ve eklenerek (15  $pg/\mu L$ 'lik OCP, indikatör PCB, dbPCB ve PBDE karışımı) ölçülen KOK türevlerinin  $ng/g$  yağ cinsinden konsantrasyonları.

Veriler *ortalama değer* olarak sunulmuştur.

| KOK Türevleri         | Konsantrasyon ( $ng/g$ yağ) |                        |
|-----------------------|-----------------------------|------------------------|
|                       | -Ajan                       | +Ajan (15 $pg/\mu L$ ) |
| $\alpha$ -HCH         | 34                          | 128                    |
| $\beta$ -HCH          | 25                          | 307                    |
| $\gamma$ -HCH         | 10                          | 21                     |
| $\delta$ -HCH         | 113                         | 164                    |
| Heptaklor             | 48                          | 89                     |
| Aldrin                | 2                           | 13                     |
| Heptaklor endoepoksit | 23                          | 41                     |
| $\alpha$ -endosülfan  | 2                           | 12                     |
| $\beta$ -endosülfan   | 0                           | 18                     |
| 4,4'-DDD              | 8                           | 18                     |
| Endrin aldehit        | 0                           | 17                     |
| Endosülfan sülfat     | -                           | 64                     |
| 4,4'-DDT              | 6                           | 10                     |
| Metoksiklor           | 0                           | 54                     |
| PCB 28                | 2                           | 20                     |
| PCB 101               | 7                           | 20                     |
| PCB 138               | 3                           | 11                     |
| PCB 153               | 5                           | 31                     |
| PCB 180               | 1                           | 4                      |

|         |    |    |
|---------|----|----|
| PCB 77  | 0  | 38 |
| PCB 114 | 0  | 17 |
| PCB 105 | 20 | 55 |
| PCB 126 | 0  | 7  |
| PCB 156 | 0  | 2  |
| PCB 157 | 23 | 47 |
| PBDE 17 | 0  | 12 |
| PBDE 47 | 7  | 21 |

Yüksek oranda yağ içeren biyolojik örneklerin analizleri sırasında GC cihazının enjeksiyon bölümünde yağ birikmesi sonucu hassasiyetin önemli derecede azalması nedeniyle örnek hazırlığı aşamasında yağın uzaklaştırılması düşünülmüştür. Biyolojik örneklerden yağların uzaklaştırılmasında sülfürik asit kullanılması düşünülmüş, asit eklenmesinin KOK türevlerine etkisini belirlemek amacıyla asit uygulanan ve uygulanmayan KOK karışım çözeltileri GC-ECD'ye enjekte edilmiştir. Detayları '3.3.1.2. İnsan Biyolojik Örneklerinde KOK'ların Analizlerine Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları' kısmında belirtildiği üzere asit eklenmesinin KOK türevlerine etkisi iki şekilde belirlenmiştir. İlkinde sülfürik asit, biyolojik örneklerin geçirileceği kolon içindeki silikaya uygulanmış, ardından 15 pg/ $\mu$ L konsantrasyonda KOK çözeltilisinin yarısı asit uygulanmış, yarısı ise uygulanmamış silika kolondan geçirilerek ölçülmüştür. Elde edilen % geri alıma ait sayısal veriler **Tablo 12**'de sunulmuştur.

**Tablo 12.** KOK türevlerinde asitli silika kolon uygulamasının etkisi.

| KOK Türevi            | % Geri Alım<br>(asitsiz silika kolon) | % Geri Alım<br>(asitli silika kolon) |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| $\alpha$ -HCH         | 100 $\pm$ 5                           | 118 $\pm$ 6                          |
| $\beta$ -HCH          | 100 $\pm$ 2                           | 108 $\pm$ 7                          |
| $\gamma$ -HCH         | 100 $\pm$ 3                           | 108 $\pm$ 6                          |
| $\delta$ -HCH         | 100 $\pm$ 10                          | 114 $\pm$ 6                          |
| Heptaklor             | 100 $\pm$ 4                           | 60 $\pm$ 3                           |
| Aldrin                | 100 $\pm$ 6                           | 0 $\pm$ 0                            |
| Heptaklor endoepoksit | 100 $\pm$ 3                           | 0 $\pm$ 0                            |
| $\alpha$ -endosülfan  | 100 $\pm$ 3                           | 69 $\pm$ 6                           |
| 4,4'-DDE              | 100 $\pm$ 4                           | 109 $\pm$ 3                          |
| Dieldrin              | 100 $\pm$ 2                           | 0 $\pm$ 0                            |
| Endrin                | 100 $\pm$ 5                           | 6 $\pm$ 1                            |

|                     |              |             |
|---------------------|--------------|-------------|
| $\beta$ -endosülfan | 100 $\pm$ 9  | 60 $\pm$ 4  |
| 4,4'-DDD            | 100 $\pm$ 6  | 111 $\pm$ 3 |
| Endrin aldehit      | 100 $\pm$ 10 | 0 $\pm$ 0   |
| Endosülfan sülfat   | 100 $\pm$ 9  | 121 $\pm$ 6 |
| 4,4'-DDT            | 100 $\pm$ 4  | 107 $\pm$ 3 |
| Metoksiklor         | 100 $\pm$ 3  | 14 $\pm$ 1  |
| PCB 28              | 100 $\pm$ 10 | 92 $\pm$ 6  |
| PCB 52              | 100 $\pm$ 2  | 101 $\pm$ 7 |
| PCB 101             | 100 $\pm$ 10 | 133 $\pm$ 2 |
| PCB 118             | 100 $\pm$ 6  | 130 $\pm$ 0 |
| PCB 138             | 100 $\pm$ 9  | 119 $\pm$ 0 |
| PCB 153             | 100 $\pm$ 4  | 109 $\pm$ 2 |
| PCB 180             | 100 $\pm$ 3  | 113 $\pm$ 3 |
| PCB 81              | 100 $\pm$ 0  | 101 $\pm$ 1 |
| PCB 77              | 100 $\pm$ 1  | 110 $\pm$ 0 |
| PCB 114             | 100 $\pm$ 4  | 117 $\pm$ 1 |
| PCB 105             | 100 $\pm$ 8  | 107 $\pm$ 1 |
| PCB 126             | 100 $\pm$ 0  | 94 $\pm$ 1  |
| PCB 167             | 100 $\pm$ 4  | 99 $\pm$ 3  |
| PCB 156             | 100 $\pm$ 2  | 119 $\pm$ 2 |
| PCB 157             | 100 $\pm$ 1  | 120 $\pm$ 1 |
| PCB 169             | 100 $\pm$ 8  | 99 $\pm$ 3  |
| PCB 189             | 100 $\pm$ 6  | 113 $\pm$ 2 |
| PBDE 17             | 100 $\pm$ 3  | 120 $\pm$ 4 |
| PBDE 47             | 100 $\pm$ 3  | 112 $\pm$ 3 |
| PBDE 66             | 100 $\pm$ 3  | 129 $\pm$ 2 |
| PBDE 100            | 100 $\pm$ 2  | 112 $\pm$ 6 |

İkinci asit etkisi çalışmasında 15  $pg/\mu L$  konsantrasyonda KOK standart çözeltisinin yarısına 2.5 mL sülfürik asit eklenerek, diğer yarısına eklenmeden örnekler hazırlanmış ve GC-ECD’de miktar tayinleri yapılmış ve % geri alıma ait sayısal veriler **Tablo 13**’te sunulmuştur. Yapılan geçerlendirme çalışmasında analizi yapılan 38 adet KOK türevinden 10 tanesinin asit uygulamasından etkilendiği **Tablo 12-13**’te gösterilmiştir. Asit uygulamasıyla dieldrin, endrin, endrin aldehitin ve metoksiklorun her iki şekilde asit uygulaması sonucu tamamen yıkıma uğradığı,  $\delta$ -HCH’nin, heptaklor, heptaklor endoepoksit,  $\beta$ -endosülfan, endosülfan sülfat ve PCB 118’in kısmen etkilendiği saptanmıştır. Bu sonuçlar ışığında tez çalışmasında yer alan dokuların analizlerinde doğru ve daha hassas ölçüm yapabilmek adına biyolojik örneklerin ekstraksiyonları sonrası asit ile muamele edilmesi kanısına varılmıştır.

**Tablo 13.** Doğrudan asit uygulamasının KOK türevlerine % verim cinsinden etkisi.

Veriler *ortalama değer ± standart sapma* olarak sunulmuştur.

| KOK Türevleri         | % Geri Alım<br>(-Asit) | % Geri Alım<br>(+Asit) |
|-----------------------|------------------------|------------------------|
| $\alpha$ -HCH         | 100 ± 19               | 105 ± 13               |
| $\beta$ -HCH          | 100 ± 14               | 104 ± 9                |
| $\gamma$ -HCH         | 100 ± 17               | 102 ± 10               |
| $\delta$ -HCH         | 100 ± 16               | 85 ± 5                 |
| Heptaklor             | 100 ± 21               | 71 ± 12                |
| Aldrin                | 100 ± 16               | 107 ± 11               |
| Heptaklor endoepoksit | 100 ± 18               | 80 ± 8                 |
| $\alpha$ -endosülfan  | 100 ± 15               | 112 ± 11               |
| 4,4'-DDE              | 100 ± 13               | 105 ± 11               |
| Dieldrin              | 100 ± 17               | 0 ± 0                  |
| Endrin                | 100 ± 15               | 0 ± 0                  |
| $\beta$ -endosülfan   | 100 ± 16               | 53 ± 5                 |
| 4,4'-DDD              | 100 ± 16               | 100 ± 9                |
| Endrin aldehit        | 100 ± 10               | 0 ± 0                  |
| Endosülfan sülfat     | 100 ± 29               | 17 ± 2                 |
| 4,4'-DDT              | 100 ± 13               | 98 ± 10                |
| Metoksiklor           | 100 ± 15               | 0 ± 0                  |
| PCB 28                | 100 ± 13               | 106 ± 9                |
| PCB 52                | 100 ± 15               | 99 ± 8                 |
| PCB 101               | 100 ± 10               | 102 ± 8                |
| PCB 118               | 100 ± 20               | 78 ± 5                 |
| PCB 138               | 100 ± 14               | 101 ± 8                |
| PCB 153               | 100 ± 12               | 105 ± 9                |
| PCB 180               | 100 ± 9                | 102 ± 9                |
| PCB 81                | 100 ± 14               | 102 ± 8                |
| PCB 77                | 100 ± 14               | 106 ± 8                |
| PCB 114               | 100 ± 15               | 102 ± 9                |
| PCB 105               | 100 ± 16               | 101 ± 10               |
| PCB 126               | 100 ± 13               | 101 ± 8                |
| PCB 167               | 100 ± 15               | 101 ± 9                |
| PCB 156               | 100 ± 15               | 101 ± 9                |
| PCB 157               | 100 ± 14               | 117 ± 11               |
| PCB 169               | 100 ± 16               | 104 ± 14               |
| PCB 189               | 100 ± 15               | 103 ± 9                |
| PBDE 17               | 100 ± 13               | 103 ± 10               |
| PBDE 47               | 100 ± 10               | 99 ± 10                |
| PBDE 66               | 100 ± 12               | 100 ± 8                |
| PBDE 100              | 100 ± 11               | 101 ± 10               |

#### 4.1.2. Kandan DNA İzolasyonuna Yönelik Geçerlendirme Çalışmaları Bulguları

DNA ve RNA'nın maksimum absorbans gösterdiği polarize ışık dalga boyu 260 nm'dir, proteinlerin genel maksimum absorbansı ise 280 nm'dedir. DNA izolatında bulunabilecek organik bileşikler ve kaotropik tuzlar ise 230 nm dalga boyunda maksimum absorbans gösterirler. İzolat içindeki tüm bu potansiyel safsızlıklar, bu dalga boylarında yapılacak ölçümlerle değerlendirilebilir. 230 nm'de de ölçüm yapılmasının nedeni organik bileşikler ve kaotropik tuzlardır. A260/A280 oranı DNA saflığını ifade ederken, A260/A230 oranı saf DNA'da bulunabilecek tuzun seviyesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. A260/A280 oranının ideal değeri 1.7-2.0 arasındadır. Bu değer 1.7'nin altında olması, elde edilen DNA'da fazlaca safsızlık olduğunu göstermektedir. A260/A230 oranının ise 1.5'ten daha büyük değere sahip olması istenir. Genetik polimorfizm çalışmalarında kullanılmak üzere lenfositlerden elde edilen DNA izolasyonu ile ilgili olarak söz konusu safsızlıkları kabul edilebilir düzeyde tutabilmek amacıyla bir dizi geçerlendirme çalışması yapılmıştır.

Bu amaçla iki farklı marka ile aynı bireyden alınan kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Her iki marka için de başlangıç aşamalarına daha yoğun lenfosit elde edilebilen prosedür eklenerek ve eklenmeden DNA izolasyonu yapılmıştır. Bu geçerlendirme çalışmasındaki amacımız en yoğun miktarda lenfositlerden uygun saflıkta DNA izole etmektir. Elde edilen sayısal veriler **Tablo 14**'te sunulmuştur. Deneyin başlangıcında lenfosit izole ederek ya da etmeyerek DNA saflaştırılmasında bağımsız olarak Thermo marka kit ile elde edilen DNA miktarları, Jena Bioscience marka kit ile elde edilen DNA miktarlarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (*T-test*,  $p<0.05$ ). Deneyin başlangıç aşamasında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılan ve DNA saflaştırmasının Jena Bioscience marka kit ile yapılan örneklerin 280 nm'deki absorbans değerleri, sadece Thermo marka kit kullanılarak ve doğrudan tam kandan DNA saflaştırma yapılan örneklerin 280 nm'deki absorbans değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır (*T-test*,  $p<0.05$ ). Jena Bioscience marka kit ile analiz edilen kan örneklerinde (deneyin başlangıcında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılan ve yapılmadan doğrudan kitin deney prosedürü uygulanan örneklerindeki) saptanan A260/A280 oranları, Thermo marka kitin deney prosedürü uygulanan örneklerde (deneyin başlangıcında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılan ve yapılmadan doğrudan kitin deney prosedürü uygulanan örneklerindeki) saptanan A260/A280 oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha yüksek saptanmıştır (*T-test, sırasıyla,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$* ). A260/A230 oranları sonuçlarına göre, sadece Thermo marka kitin deney prosedürü uygulanan örneklerde saptanan A260/A230 oranları ve deneyin başlangıcında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılarak Jena Bioscience marka kitin deney prosedürü uygulanan örneklerde saptanan A260/A230 oranlarına kıyasla, deneyin başlangıcında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılarak Thermo marka kitin deney prosedürü uygulanan örneklerde saptanan A260/A230 oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (*T-test, sırasıyla,  $p<0.05$  ve  $p<0.05$* ). Yapılan geçerlendirme çalışması sonucunda Thermo marka kit ile DNA izolasyonunun Jena Bioscience marka kit ile yapıldığına kıyasla hem daha yüksek miktarda DNA elde edildiği hem de başlangıç aşamasına eklenen daha yoğun lenfosit izolasyonu sonucunda daha saf DNA elde edildiği saptanmıştır.

**Tablo 14.** Daha yoğun lenfosit izolasyonunun ve farklı marka kitler ile aynı bireyden alınan kan örneğinden elde edilen DNA kalite parametreleri.

Sonuçlar ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak bildirilmiştir.

| DeneySEL Prosedür                         | DNA Konsantrasyonu (ng/ $\mu$ L) | DNA Miktarları (ng) | A260           | A280           | A260/A280      | A260/A230      |
|-------------------------------------------|----------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Lenfosit İzolasyonu + Thermo Kit          | 10.1 $\pm$ 4.06                  | 2023 $\pm$ 812      | 0.2 $\pm$ 0.08 | 0.1 $\pm$ 0.06 | 1.6 $\pm$ 0.09 | 1.6 $\pm$ 0.51 |
| Thermo Kit                                | 12.9 $\pm$ 3.20                  | 2573 $\pm$ 640      | 0.3 $\pm$ 0.06 | 0.2 $\pm$ 0.05 | 1.4 $\pm$ 0.04 | 0.7 $\pm$ 0.09 |
| Lenfosit İzolasyonu + Jena Bioscience Kit | 8.8 $\pm$ 2.18                   | 442 $\pm$ 109       | 0.2 $\pm$ 0.04 | 0.1 $\pm$ 0.03 | 2.1 $\pm$ 0.28 | 0.5 $\pm$ 0.32 |
| Jena Bioscience Kit                       | 12.3 $\pm$ 2.94                  | 613 $\pm$ 147       | 0.2 $\pm$ 0.06 | 0.1 $\pm$ 0.02 | 2.1 $\pm$ 0.15 | 1.0 $\pm$ 0.26 |

Aynı bireyden alınan kan örneklerinde 2 farklı araştırmacı tarafından önce lenfosit izolasyonu yapılmıştır ve buradan elde edilen lenfositler kullanılarak DNA saflaştırma işlemi Thermo Gene Jet marka kitin farklı 2 versiyonuyla yapılmıştır. Tabloda yer alan R ve İ harfleri ile deneyi yapan bireyler kodlanmıştır ve bu örneklerde öncelikle lenfosit izolasyonu yapılmış ve buradan elde edilen lenfositlerden genomik DNA

saflaştırma kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapılmıştır. İ-R kodlu örnekte aynı şekilde önce lenfosit izolasyonu yapılmış ve buradan elde edilen lenfositlerden Tam Kan Genomik DNA Purifikasyon kiti kullanılarak DNA saflaştırması yapılmıştır. Bu çalışmadaki amacımız aynı marka DNA izolasyon kitinin farklı versiyonları kullanarak DNA izolasyonuna ait kaliteyi ölçmektir ve farklı araştırmacıların DNA izolasyonuna olan etkisini belirlemektir. Geçerlendirme çalışması sonucunda elde edilen veriler sayısal **Tablo 15**'te sunulmuştur. Yapılan geçerlendirme çalışması sonrasında elde edilen DNA konsantrasyonları, 260 nm ve 280 nm dalga boyundaki absorbansları, A260/A280 ve A260/A230 oranlarına arasında herhangi bir istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ve her iki kit ile de DNA saflaştırma işlemi yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

**Tablo 15.** Aynı marka DNA saflaştırma kitinin farklı versiyonları kullanılarak iki farklı araştırmacının DNA izolasyonuna etkisi.

Aynı bireyden alınana kan örneğinden elde edilen DNA konsantrasyon ( $ng/\mu L$ ), 260 nm ve 280 nm dalga boyundaki absorbans, A260/A280 ve A260/A230 oranlarına ait sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak bildirilmiştir.

| Deneyisel Prosedür                      | DNA Konsantrasyonu ( $ng/\mu L$ ) | A260            | A280            | A260/A280       | A260/A230       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| R (Gene Jet Genomik DNA Kiti)           | 14.81 $\pm$ 2.40                  | 0.30 $\pm$ 0.05 | 0.17 $\pm$ 0.03 | 1.76 $\pm$ 0.07 | 0.98 $\pm$ 0.09 |
| İ (Gene Jet Genomik DNA Kiti)           | 12.42 $\pm$ 1.84                  | 0.25 $\pm$ 0.04 | 0.15 $\pm$ 0.02 | 1.67 $\pm$ 0.01 | 0.90 $\pm$ 0.06 |
| İ-R (Gene Jet Tam Kan Genomik DNA Kiti) | 10.64                             | 0.21            | 0.14            | 1.53            | 1.43            |

Kan örneklerinde lenfosit izolasyonu sonrasında yapılan ve doğrudan tam kandan olarak satılan DNA izolasyon kiti ile yapılan DNA saflaştırma deneyine ait geçerlendirme çalışması yapılmıştır. Bu geçerlendirme çalışmasındaki amaç izole lenfositlerin kite uygulanmasıyla elde edilebilecek olası daha yoğun DNA elde edilebilirliğini ve RNase A enzimi ekleyerek daha saf DNA elde edilebilirliğini test etmektir. Elde edilen sayısal veriler **Tablo 16**'da sunulmuştur. Analiz edilen kan örneklerindeki DNA konsantrasyon sonuçları, başlangıç aşamalarına daha yoğun lenfosit izolasyonu eklenen yöntemle kıyasla ve kitlerin deneyisel prosedürlerine

kıyasla birbirlerinden istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Fakat başlangıç aşamasında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılan örneklerden elde edilen DNA konsantrasyonu daha yüksek olduğu görülmüştür. Analiz edilen kan örneklerindeki 260 nm'deki absorbans sonuçları, başlangıç aşamalarına lenfosit izolasyonu eklenen yönteme kıyasla ve kitlerin deneysel prosedürlerine kıyasla birbirlerinden istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Analiz edilen kan örneklerindeki 280 nm'deki absorbans sonuçlarına göre, Thermo (RNase A) örneğinin 280 nm'deki absorbans sonuçları, Thermo 280 nm'deki absorbans sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (*T-test, p<0.05*). Başlangıç aşamasında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılan örneklerden elde edilen 280 nm'deki absorbans sonuçları başlangıç aşamasına daha yoğun lenfosit izolasyonu eklenmeyen örneklerle kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (*T-test, p<0.05*). Çalışmanın başlangıç aşamasından bağımsız olarak, analiz edilen tüm örneklerdeki A260/A280 oranı 1.7'nin üzerinde saptanmıştır. Bu sonuç tüm örneklerden elde edilen DNA'nın ideal saflıkta olduğunu göstermektedir. Thermo kitin deney prosedürüne RNase A eklenerek yapılan örneklerde saptanan A260/A280 oranı, hem başlangıç aşamasına daha yoğun lenfosit izolasyonu eklenerek Thermo kitin deney prosedürünün uygulandığı örneklerde saptanan A260/A280 oranına göre hem de sadece Thermo kitin deney prosedürünün uygulandığı örneklerde saptanan A260/A280 nm oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (*T-test, p<0.05*). A260/A230 oranları sonuçlarına göre ise, örnekler arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Geçerlendirme çalışmasının sonucunda, tüm örneklerde saptanan A260/A230 oranının 1.5'ten daha küçük olduğu görülmüştür. Bu sonuç tüm örneklerde ise yüksek oranda tuz bulunduğunu düşündürmektedir. Başlangıç aşamasında daha yoğun lenfosit izolasyonu yapılarak DNA saflaştırma işlemi yapılan örneklerde, sadece Thermo marka kitin deney prosedürü uygulanan örneklerle (bu örneklerle RNase A aşaması eklenmiş olan örnekler de dâhil) göre A260/A230 oranının arttığı, yani tuz seviyesinin düştüğü saptanmıştır. Başlangıç aşamasında tam kan kullanılarak bulutsu katman elde edilen örnekler (Thermo ve Thermo+RNase A) için ise kan içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunabilecek tuzlar olduğu düşünülmektedir.

**Tablo 16.** Kandan daha yoğun lenfosit izolasyon yönteminin DNA saflaştırma prosedürüne eklenmesinin ve kit prosedürüne RNase A enziminin eklenmesinin DNA saflaştırmasına etkisi.

Kan örneğinden elde edilen DNA konsantrasyon ( $ng/\mu L$ ), 260 nm ve 280 nm dalga boyundaki absorbans, A260/A280 ve A260/A230 oranlarına ait sonuçlar *ortalama değer  $\pm$  standart sapma* olarak bildirilmiştir.

| Deneyisel Prosedür                         | DNA Konsantrasyonu ( $ng/\mu L$ ) | A260           | A280           | 260/280        | 260/230        |
|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Lenfosit İzolasyonu + Thermo Kit           | 23.9 $\pm$ 7.90                   | 0.5 $\pm$ 0.16 | 0.3 $\pm$ 0.11 | 1.7 $\pm$ 0.11 | 1.0 $\pm$ 0.32 |
| Lenfosit İzolasyonu + Thermo Kit + RNase A | 24.1 $\pm$ 16.67                  | 0.5 $\pm$ 0.33 | 0.3 $\pm$ 0.24 | 1.9 $\pm$ 0.41 | 1.1 $\pm$ 0.28 |
| Thermo Kit                                 | 8.7 $\pm$ 0.25                    | 0.2 $\pm$ 0.00 | 0.1 $\pm$ 0.00 | 1.9 $\pm$ 0.00 | 0.5 $\pm$ 0.08 |
| Thermo Kit + RNase A                       | 6.5 $\pm$ 1.01                    | 0.1 $\pm$ 0.02 | 0.1 $\pm$ 0.01 | 2.3 $\pm$ 0.05 | 0.5 $\pm$ 0.06 |

Kan örneklerinin farklı sıcaklıklarda saklanmanın DNA kalitesine etkisini incelemek amacıyla aynı bireyden alınıp +4°C, -20°C ve -80°C’de saklanan kan örneklerindeki DNA saflaştırma işlemleri yapılmıştır. DNA saflaştırma işlemi sonrası elde edilen sayısal veriler **Tablo 17’**de sunulmuştur. -80°C’de saklanan kan örneklerinden elde edilen DNA’ya ait ortalama A260/A280 oranı, aynı gün alınan ve +4°C’de saklanan örneklerden elde edilen DNA’ya ait ortalama A260/A280 oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (*T-test,  $p < 0.05$* ), bu da örneklerde protein, fenol ve diğer safsızlığa neden olabilecek maddelerin varlığını göstermektedir. Yapılan DNA izolasyon çalışmasında, DNA konsantrasyon sonuçlarında, örneklerin saklanma sıcaklıkları dikkate alındığında herhangi bir doğrusal ilişki saptanmamasına rağmen, azalan sıcaklık değerleriyle birlikte A260/A280 oranının da azaldığı görülmüştür. -86°C’de saklanan örneklerin ortalama A260/A280 oranı diğer sıcaklıklarda saklanan örneklerin ortalama değerlerine kıyasla anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (*T test,  $p < 0.05$* ). Tüm örnekleri ayrı ayrı incelediğimizde ise, A260/A280 oranları +4°C’den -80°C’ye doğru gidildikçe azalma eğilimi göstermektedir. +4°C’de bekletilen kan örneklerinden lenfosit izolasyonu sırasında elde edilen bulutsu katman yoğun bir şekilde lenfositleri içermekteyken, -20°C’de ve -80°C’de saklanan örneklerde bulutsu katmanın ayrılmaması, kandan süspande halde

bulunan lenfositlerin daha az konsantrasyonda izole edilmesine neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle DNA izolasyon deneyinde kullanılacak kan örnekleri, taze alınmış (+4°C’de saklanan) kan örnekleri olması gerektiği ve aynı gün içerisinde örnek -20°C’de ve -86°C’de dondurulmadan DNA saflaştırması yapılmasının daha doğru bir yaklaşım olduğu saptanmıştır. A260/A280 oranları taze alınmış (+4°C’de saklanan) kan örneklerinde 1.5-1.7 arasında değişmekteyken, -20°C’de ve -80°C’de saklanan örneklerde ise sırasıyla, 0.7-1.5 ve 0.6-1.4 arasında değişmektedir. Bu sonuçlar, -20°C’de ve -80°C’de saklanan kan örneklerinde ölçülen DNA safsızlık oranının artabileceğini göstermektedir.

**Tablo 17.** Farklı saklama sıcaklıklarının DNA saflaştırmasına etkisi.

Kan örneğinden elde edilen DNA konsantrasyon ( $ng/\mu L$ ) ve A260/A280 oranlarına ait sonuçlar *ortalama değer  $\pm$  standart sapma* olarak bildirilmiştir.

| Kan Örneği<br>Saklama<br>Sıcaklığı (°C) | DNA<br>Konsantrasyonu<br>( $ng/\mu L$ ) | A260/A280       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| +4°C                                    | 19.01 $\pm$ 14.76                       | 1.62 $\pm$ 0.10 |
| -20°C                                   | 32.31 $\pm$ 52.08                       | 1.23 $\pm$ 0.37 |
| -80°C                                   | 28.35 $\pm$ 46.02                       | 1.04 $\pm$ 0.43 |

## 4.2. Mide Grubu Bulguları

### 4.2.1. Mide Grubu KOK Bulguları

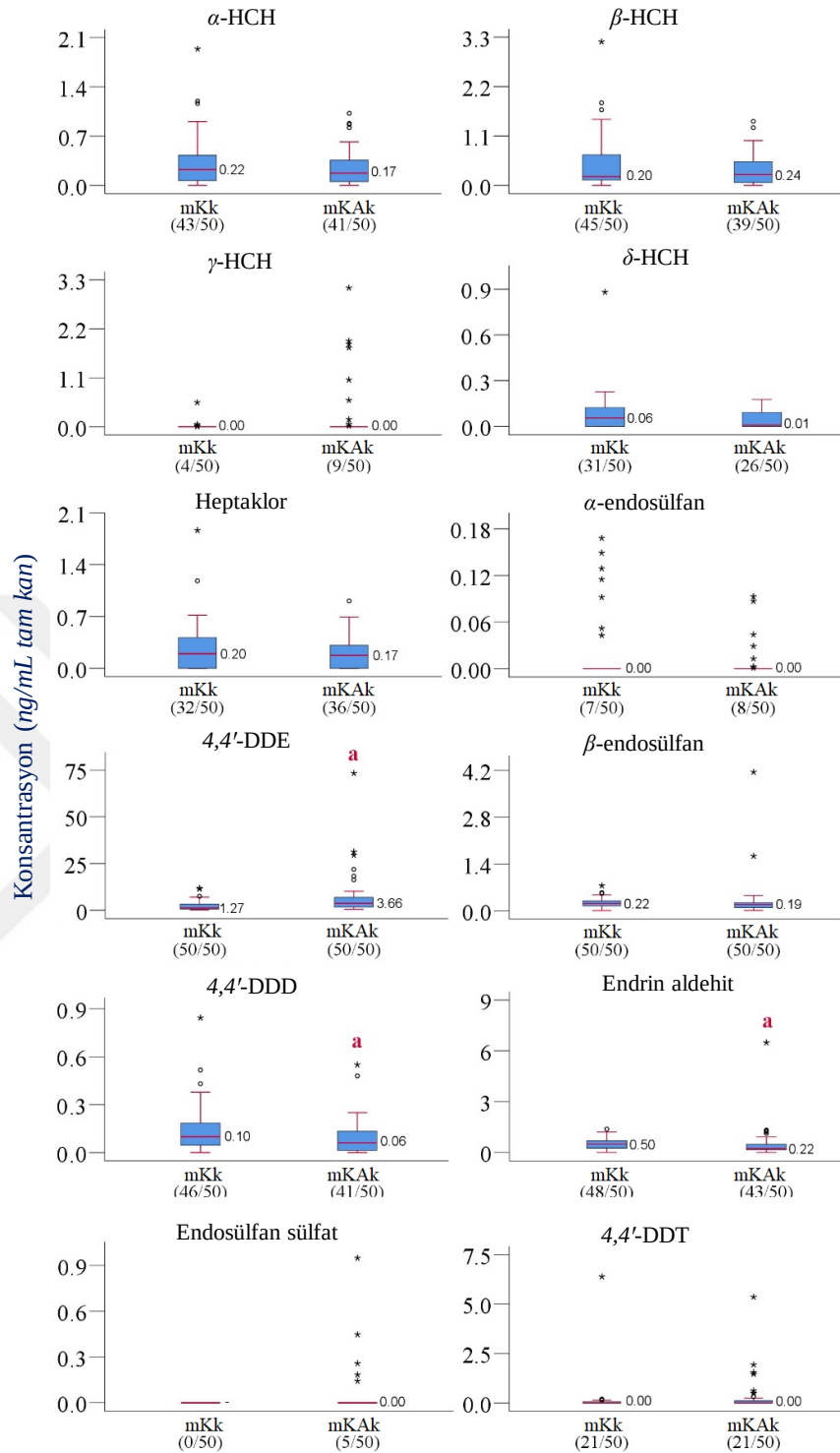
#### 4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları

Analitik geçerlendirme çalışmalarından elde edilen veriler ışığında tez çalışmasında yer alan mide kontrol (n=50) ve malign tümör (n=50) grubu bireylerinin tam kan örneklerinde KOK analizleri yapılmıştır. Tam kan örneklerinde 12 adet OCP türevi ( $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH,  $\delta$ -HCH, heptaklor, endrin aldehit,  $\alpha$ -endosülfan,  $\beta$ -endosülfan, endosülfan sülfat, 4,4'-DDD, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT), 5 adet indikatör PCB türevi (PCB 28, -101, -138, -153 ve -180), 10 adet dbPCB türevi (PCB 77, -81, -105, -114, -126, -156, -157, -167, -169 ve -189) ve 5 adet PBDE türevlerinin (PBDE 17, -47, -66, -100, -153) nitel ve nicel analizleri yapılmıştır.

#### 4.2.1.1.1. Mide Grubu Kan OCP Bulguları

Mide kontrol ve malign tümör grubu bireylerine ait tam kan örneklerinde ‘4.2.1.1. *Mide Grubu Kan KOK Bulguları*’ bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevlerine ait bulgular **Şekil 21**’de sunulmuştur.





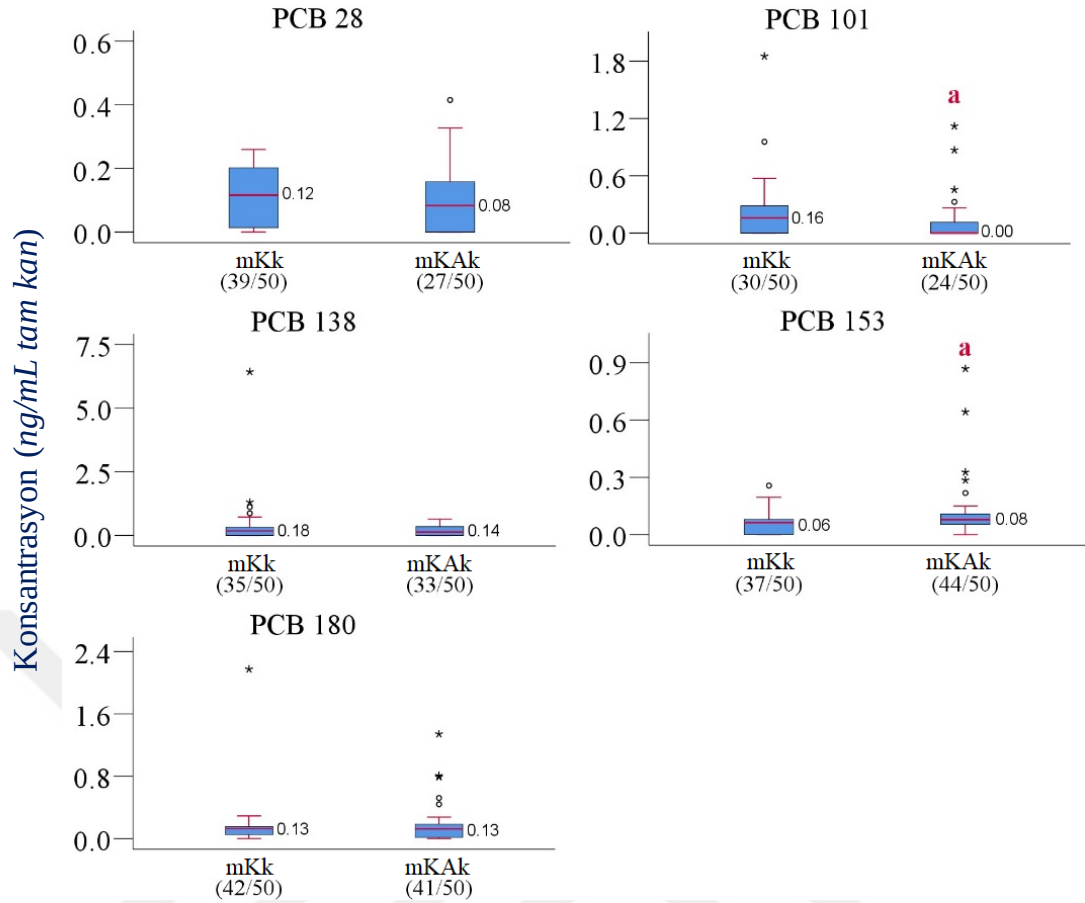
**Şekil 21.** Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen OCP türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**mKk;** mide kontrol grubu kan örneklerini, **mKAk;** mide malign tümör grubu kan örneklerini, **a;** mide kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili OCP türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Mide grubu kan örneklerinde  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH,  $\delta$ -HCH, heptaklor,  $\alpha$ -endosülfan,  $\beta$ -endosülfan ve 4,4'-DDT türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol grubu kan örneklerinde saptanan 4,4'-DDD ve endrin aldehit konsantrasyonları, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonu, kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derece daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.001$ ). 4,4'-DDE ve  $\beta$ -endosülfan türevleri hem kontrol hem de malign tümör grubu kan örneklerinin hepsinde saptanmıştır. Endosülfan sülfat kontrol grubu kan örneklerinin hiçbirinde saptanmamışken, malign tümör grubunda yer alan 50 gönüllünün 5'inde saptanmıştır.

#### **4.2.1.1.2. Mide Grubu Kan PCB Bulguları**

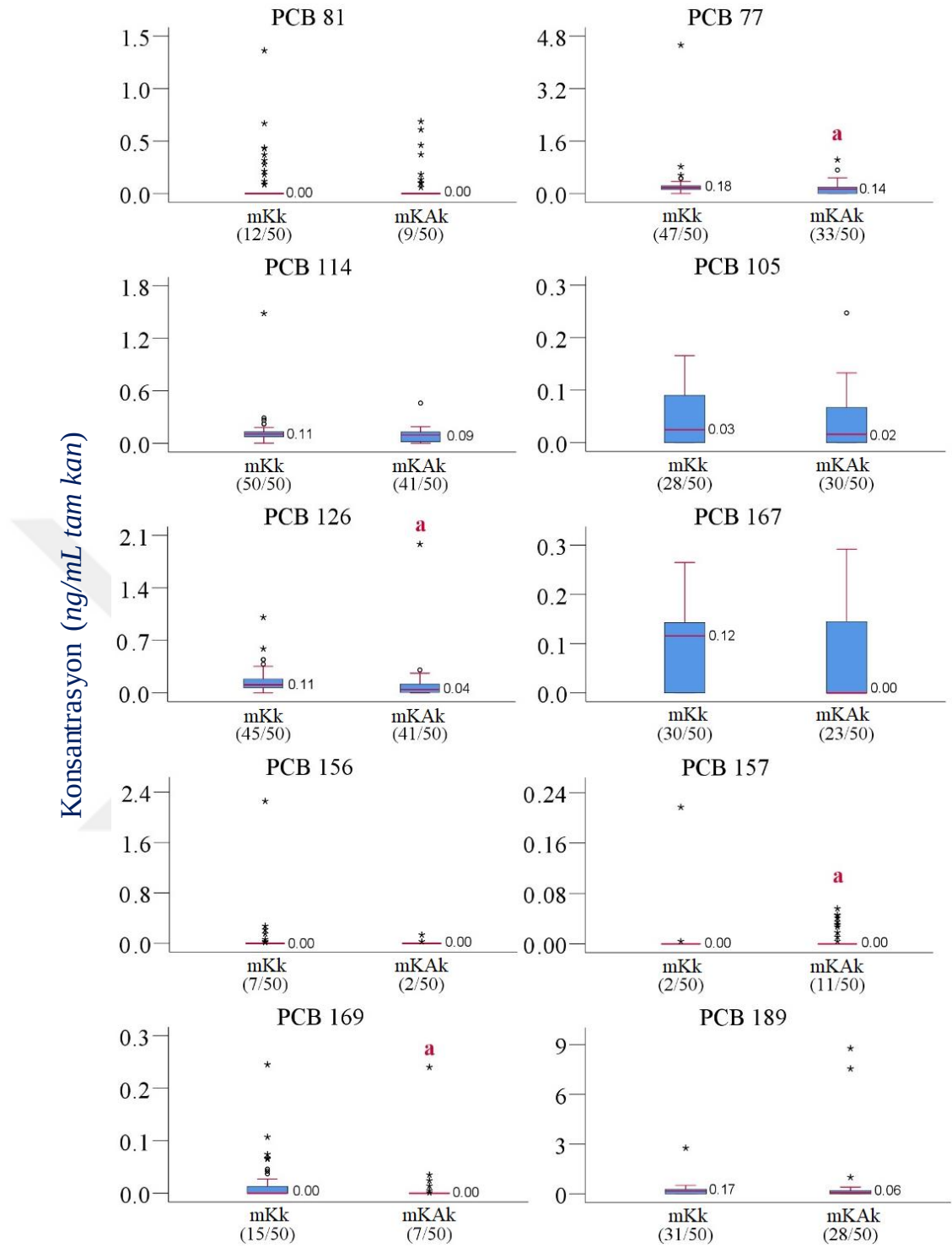
Mide kontrol ve malign tümör grubu bireylerine ait tam kan örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 5 adet indikatör PCB ve 10 adet dbPCB türevlerine ait bulgular *Şekil 22*'de ve *Şekil 23*'te sunulmuştur.



**Şekil 22.** Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **indikatör PCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (*ng/mL tam kan*) grafikleri.

**mKk;** mide kontrol grubu kan örneklerini, **mKAk;** mide malign tümör grubu kan örneklerini, **a;** mide kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **indikatör PCB** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Mide grubu kan örneklerinde PCB 28, PCB 138 ve PCB 180 türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PCB 101 konsantrasyonları, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan PCB 153 konsantrasyonu, kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derece daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).



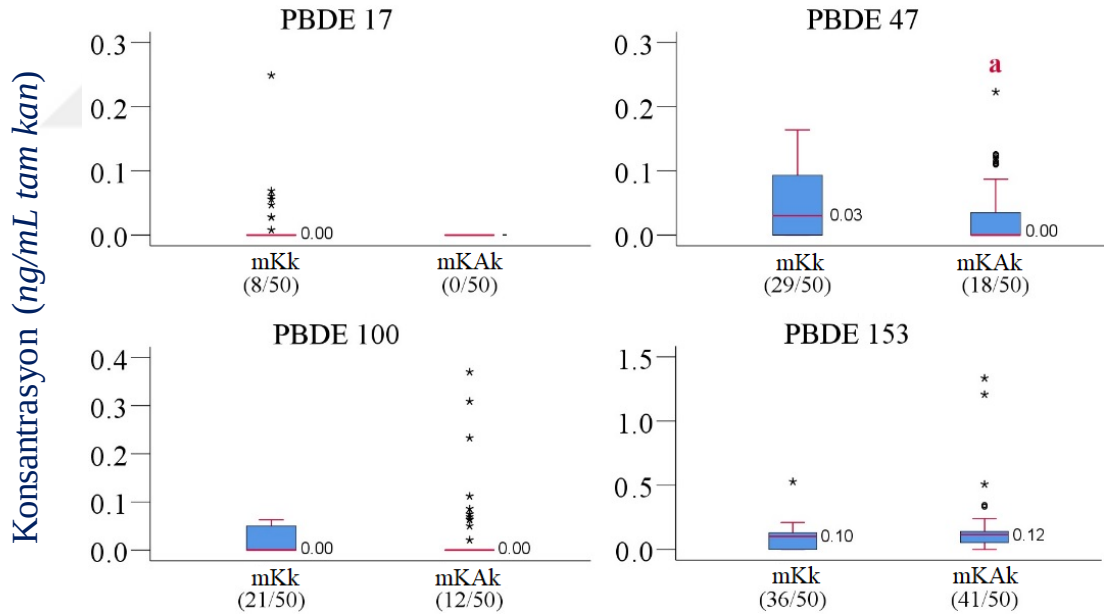
**Şekil 23.** Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **dbPCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**mKk**; mide kontrol grubu kan örneklerini, **mKAk**; mide malign tümör grubu kan örneklerini, **a**; mide kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **dbPCB** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değeri gösterilmiştir.

Mide grubu kan örneklerinde PCB 81, PCB 114, PCB 105, PCB 167, PCB 156 ve PCB 189 türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PCB 77, PCB 126 ve PCB 169 konsantrasyonları, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan PCB 157 konsantrasyonu, kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derece daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

#### 4.2.1.1.3. Mide Grubu Kan PBDE Bulguları

Mide kontrol ve malign tümör grubu bireylerine ait tam kan örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 5 adet PBDE türevine ait bulgular **Şekil 24**’te sunulmuştur.



**Şekil 24.** Mide kontrol ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **PBDE** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**mKk**; mide kontrol grubu kan örneklerini, **mKAk**; mide malign tümör grubu kan örneklerini, **a**; mide kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **PBDE** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

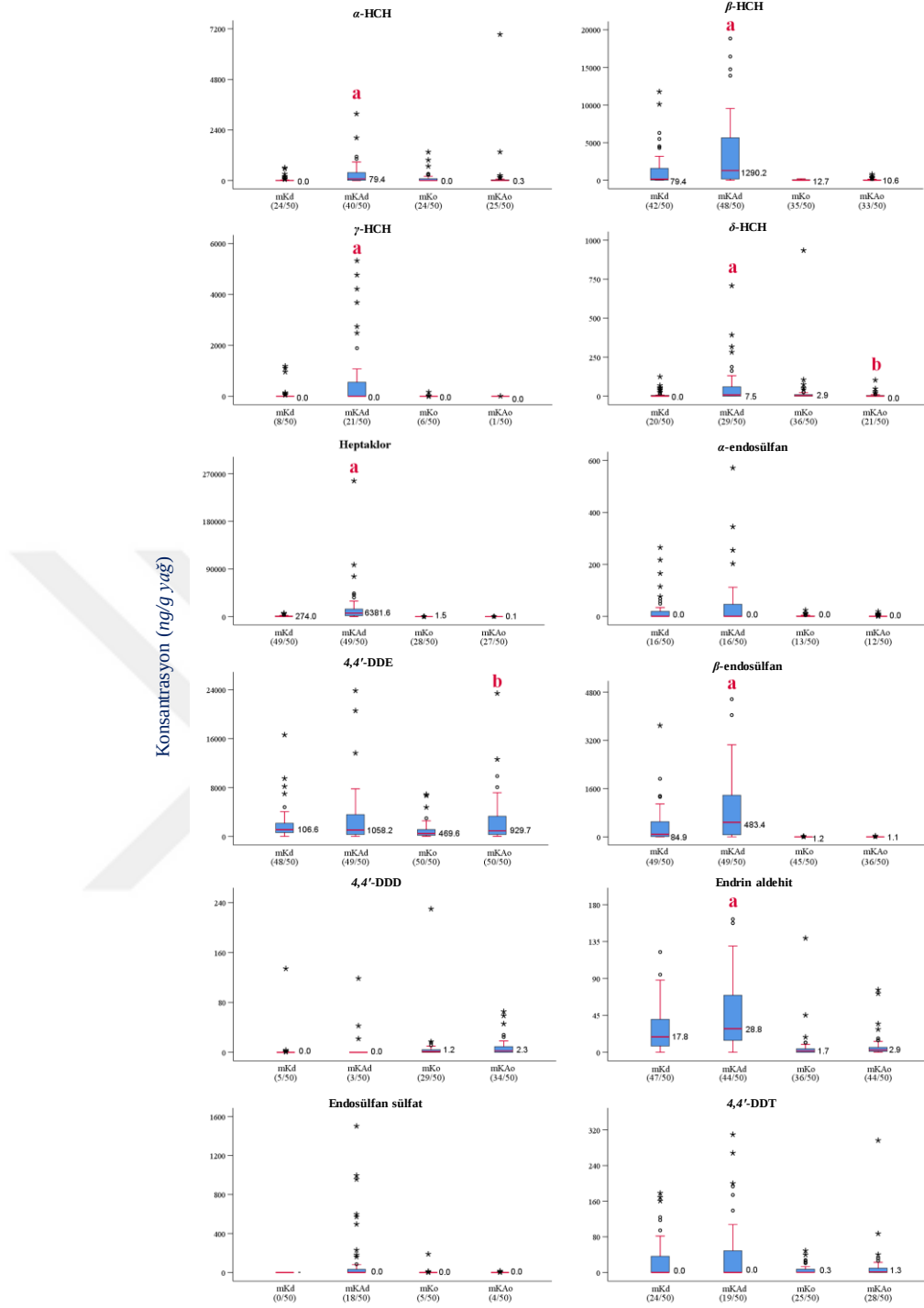
Mide grubu kan örneklerinde PBDE 17, PBDE 100 ve PBDE 153 türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Mide grubu kan örneklerinde PBDE 66 hiçbir örnekte saptanmamıştır. Kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PBDE 47 konsantrasyonu, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). PBDE 17 kontrol grubunda yer alan 50 gönüllünün 8'inde saptanmışken, malign tümör grubunda yer alan gönüllülerin hiçbirinde saptanmamıştır.

#### **4.2.1.2. Mide Grubu Doku KOK Bulguları**

Mide grubunda yer alan bireylerin kontrol mide dokusu, mide malign tümörlü doku, kontrol ve malign tümör grupları omentum doku örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevi, 5 adet indikatör PCB türevi, 10 adet dbPCB türevi ve 5 adet PBDE türevlerinin nitel ve nicel analizleri yapılmıştır.

##### **4.2.1.2.1. Mide Grubu Doku OCP Bulguları**

Mide grubu gönüllüleri '4.2.1.2. Mide Grubu Doku KOK Bulguları' bölümünde açıklanan doku örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevlerine ait bulgular **Şekil 25**'te sunulmuştur.



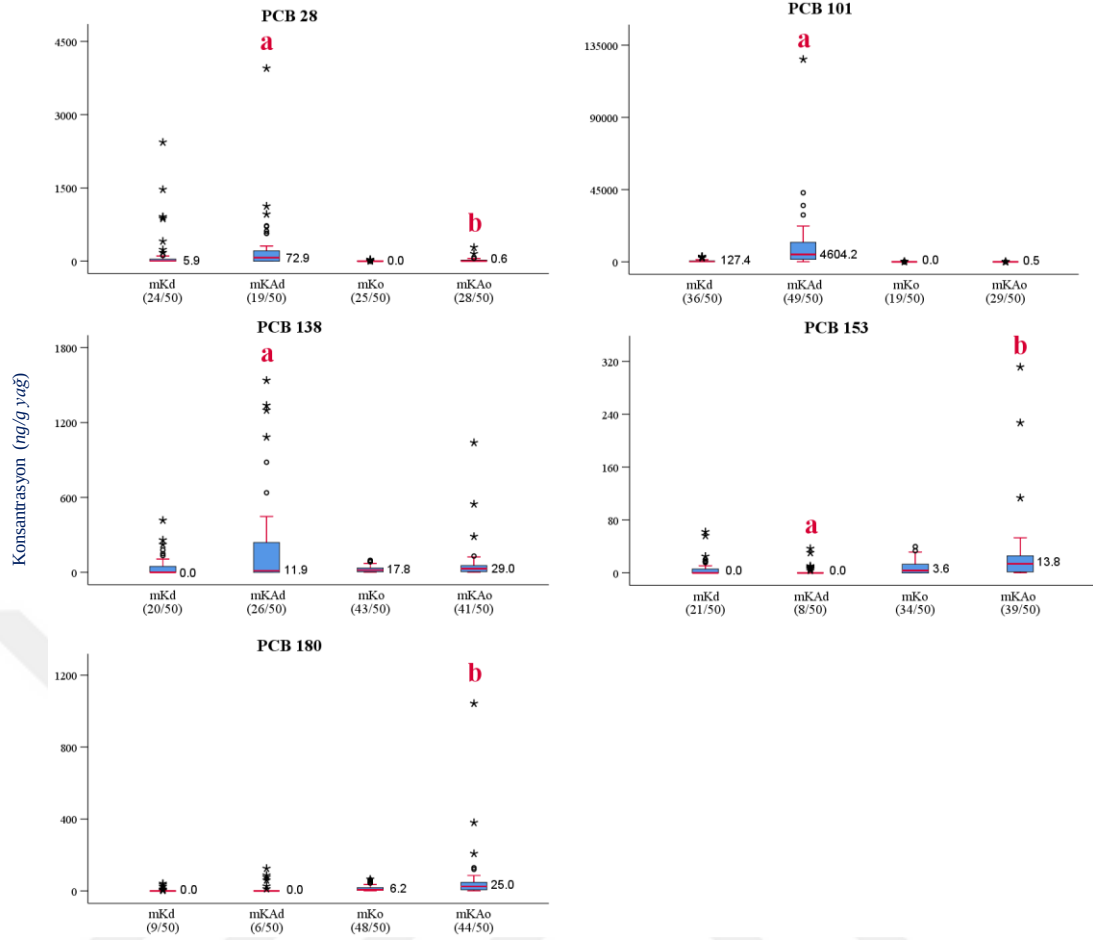
**Şekil 25.** Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen **OCP** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/g yağ) grafikleri.

**mKd**; mide kontrol dokusunu, **mKAd**; mide malign tümörlü dokuyu, **mKo**; mide kontrol grubu omentum dokusunu, **mKAo**; mide malign tümör grubu omentum dokusunu, **a**; mide kontrol dokusuna kıyasla, **b**; mide kontrol grubu omentum dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **OCP** türevinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH, heptaklor,  $\beta$ -endosülfan ve endrin aldehit konsantrasyonları, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken ( $p<0.05$ ), her iki grubun aynı OCP türevleri için omentum dokuları arasında ise istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan  $\delta$ -HCH konsantrasyonu, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken ( $p<0.01$ ), kontrol grubu omentum örneklerinde saptanan  $\delta$ -HCH konsantrasyonu, malign tümör grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol doku örneklerinde ve malign tümörlü doku örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda 4,4'-DDE saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonu, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Kontrol doku örneklerinde, malign tümörlü doku örneklerinde, kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda 4,4'-DDD ve 4,4'-DDT saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol doku örneklerinde endosülfan sülfat hiçbir örnekte saptanmamıştır, toplam 50 adet malign tümörlü doku örneklerinden ise sadece 18 tanesinde saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda endosülfan sülfat saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### **4.2.1.2.2. Mide Grubu Doku PCB Bulguları**

Mide grubu gönüllüleri '4.2.1.2. Mide Grubu Doku KOK Bulguları' bölümünde açıklanan doku örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 5 adet indikatör PCB ve 10 adet dbPCB türevlerine ait bulgular **Şekil 26**'da ve **Şekil 27**'de sunulmuştur.



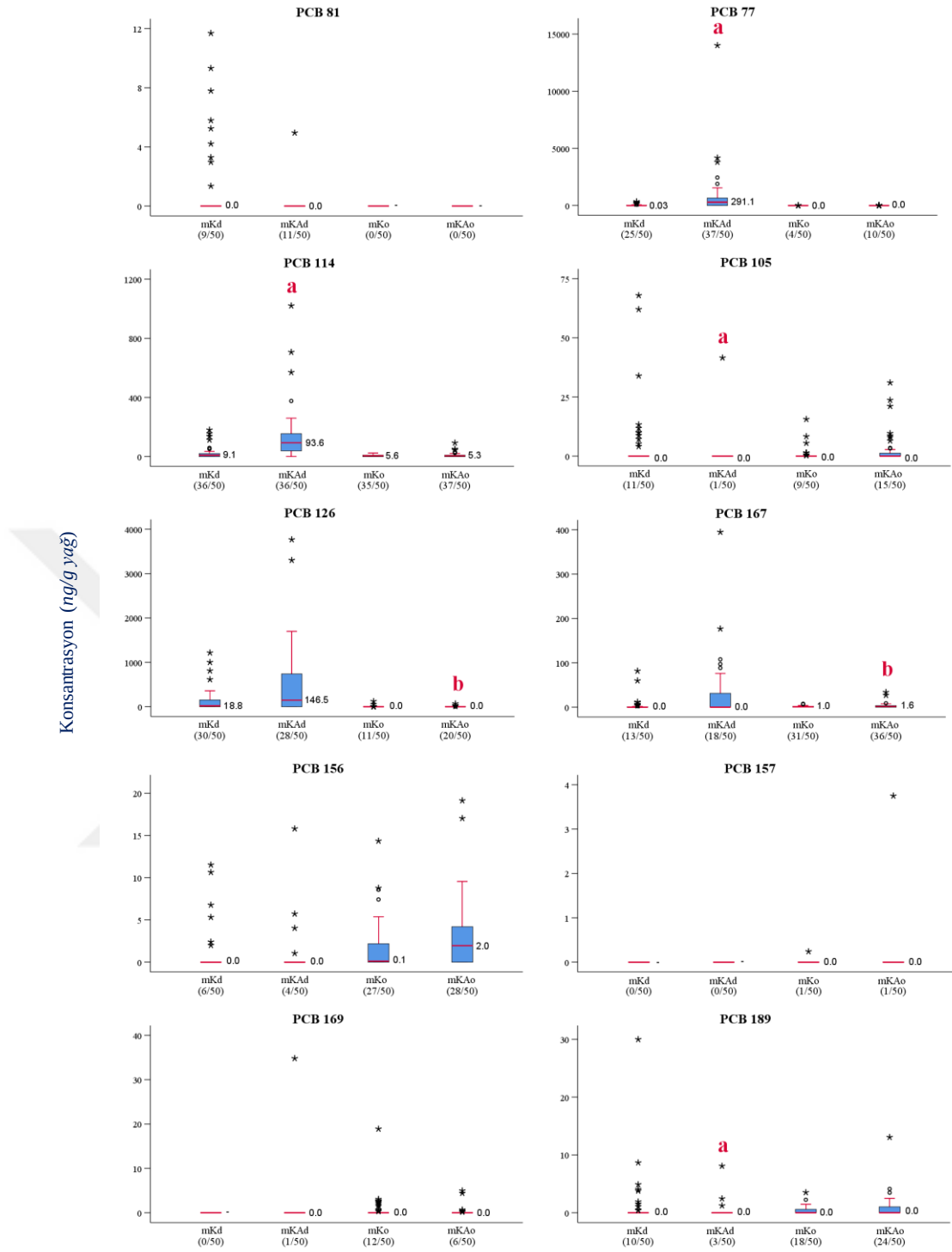
**Şekil 26.** Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen **indikatör PCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (*ng/g yağ*) grafikleri.

**mKd**; mide kontrol dokusunu, **mKAd**; mide malign tümörlü dokuyu, **mKo**; mide kontrol grubu omentum dokusunu, **mKAo**; mide malign tümör grubu omentum dokusunu, **a**; mide kontrol dokusuna kıyasla, **b**; mide kontrol grubu omentum dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **indikatör PCB** türevinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan PCB 28 konsantrasyonu, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan PCB 28 konsantrasyonu, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan PCB 101 ve PCB 138 konsantrasyonları, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken

(sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ), aynı PCB türevleri her iki grubun omentum dokularında çeşitli konsantrasyonlar saptanmasına rağmen dokular arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol doku örneklerinde saptanan PCB 153 konsantrasyonu, malign tümörlü doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken ( $p<0.01$ ), malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan PCB 153 konsantrasyonu, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol ve malign tümörlü doku örneklerinde PCB 180 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan PCB 180 konsantrasyonu, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).





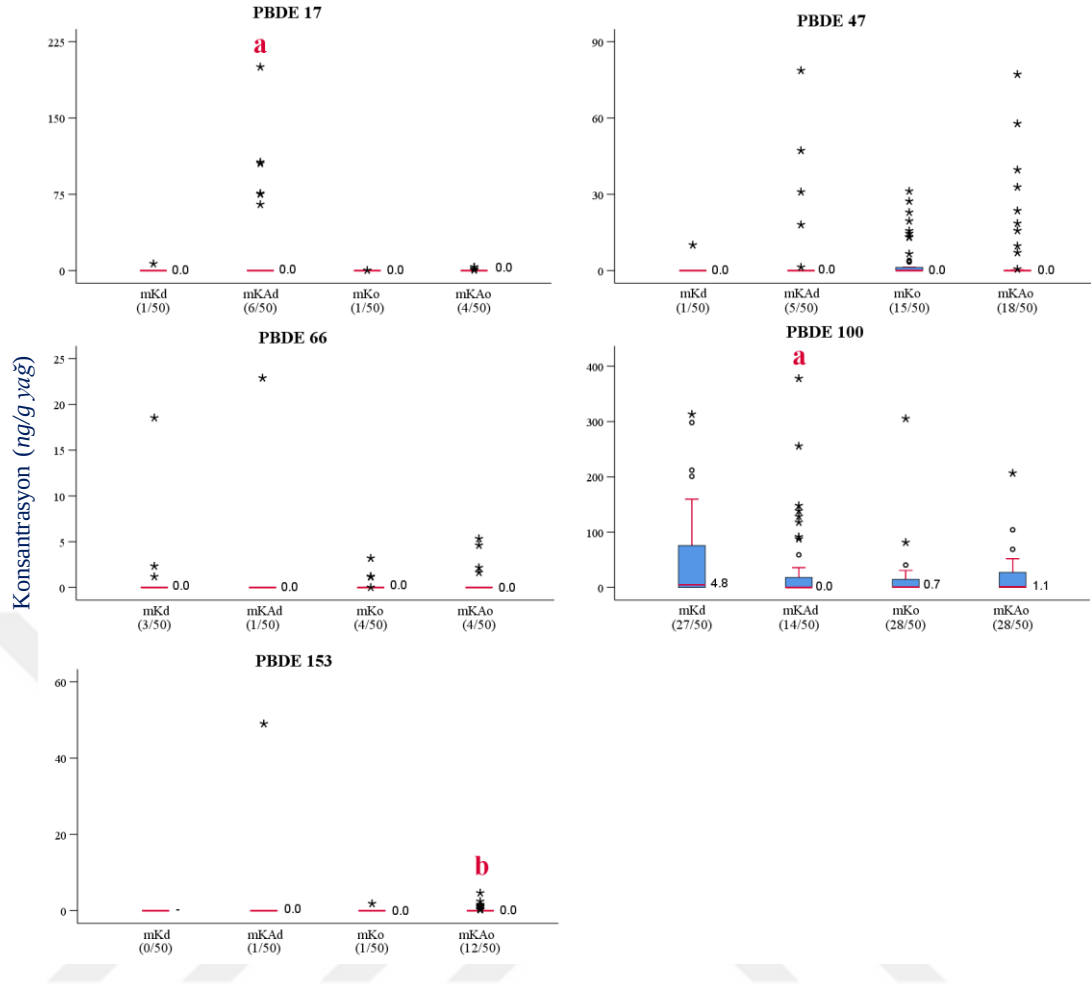
**Şekil 27.** Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen **dbPCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/g yağ) grafikleri.

**mKd**; mide kontrol dokusunu, **mKAd**; mide malign tümörlü dokuyu, **mKo**; mide kontrol grubu omentum dokusunu, **mKAo**; mide malign tümör grubu omentum dokusunu, **a**; mide kontrol dokusuna kıyasla, **b**; mide kontrol grubu omentum dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **dbPCB** türevinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Kontrol ve malign tümörlü doku örneklerinde PCB 81 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen dokular arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Hem kontrol grubu hem de malign tümör grubu omentum örneklerinde PCB 81 saptanmamıştır. Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan PCB 77 ve PCB 114 konsantrasyonu, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Kontrol grubu ve malign tümör grubu omentum örneklerinde PCB 77 ve PCB 114 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol doku örneklerinde saptanan PCB 105 ve PCB 189 konsantrasyonları, malign tümörlü doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ). Kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde PCB 105 ve PCB 189 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol ve malign tümörlü doku örneklerinde PCB 126 ve PCB 167 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen dokular arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan PCB 126 ve PCB 167 konsantrasyonları, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Kontrol doku, malign tümörlü doku, kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde PCB 156 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. PCB 157 hem kontrol doku hem de malign tümörlü doku örneklerinde saptanmamıştır, kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde ise 1'er adet omentum örneğinde saptanmıştır. PCB 169 kontrol doku örneklerinde saptanmamışken, malign tümörlü doku örneklerinden birinde saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde PCB 169 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### **4.2.1.2.3. Mide Grubu Doku PBDE Bulguları**

Mide grubu gönüllüleri '4.2.1.2. Mide Grubu Doku KOK Bulguları' bölümünde açıklanan doku örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 5 adet PBDE türevlerine ait bulgular **Şekil 28**'de sunulmuştur.



**Şekil 28.** Mide kontrol ve malign tümör grupları doku örneklerinde ölçülen **PBDE** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/g yağ) grafikleri.

**mKd**; mide kontrol dokusunu, **mKAd**; mide malign tümörlü dokuyu, **mKo**; mide kontrol grubu omentum dokusunu, **mKAo**; mide malign tümör grubu omentum dokusunu, **a**; mide kontrol dokusuna kıyasla, **b**; mide kontrol grubu omentum dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **PBDE** türevinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Malign tümörlü doku örneklerinde saptanan PBDE 17 konsantrasyonu, kontrol doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve malign tümör grubu omentum örneklerinde PBDE 17 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. PBDE 47, kontrol doku örneklerinin 1 tanesinde saptanmışken malign tümörlü doku örneklerinin

ise 5 tanesinde saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol ve malign tümör grubu omentum dokularında PBDE 47 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. PBDE 66 kontrol doku örneklerinin 3 tanesinde saptanmışken, malign tümörlü doku örneklerinin ise 1 tanesinde saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol ve malign tümör grupları omentum dokularında PBDE 66 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol doku örneklerinde saptanan PBDE 100 konsantrasyonu, malign tümörlü doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Kontrol ve malign tümör grupları omentum örneklerinde PBDE 100 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. PBDE 153, kontrol doku örneklerinin hiçbirinde saptanmamışken, malign tümörlü doku örneklerinin ise sadece 1 tanesinde saptanmıştır. Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan PBDE 153 konsantrasyonu, kontrol grubu omentum örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

#### **4.2.1.3. Mide Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

##### **4.2.1.3.1. Mide Kontrol Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

Mide kontrol grubu tam kan, kontrol dokusu ve omentum örneklerinde saptanan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek için dokular arası çapraz korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 18'**de tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 29'**da ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Tez çalışması kapsamında analizi yapılan OCP türevlerinden 4,4'-DDE ve 4,4'-DDD, PBDE türevlerinden ise sadece PBDE 100, kan ve kontrol dokusu konsantrasyonları arasında sırasıyla orta düzeyde, zayıf düzeyde ve zayıf düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r= 0.429$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.298$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.373$  ve  $p<0.01$ ). İndikatör PCB türevlerinden PCB 138 ve PCB 153, dbPCB türevlerinden ise sadece PCB 114, kan ve kontrol dokusu konsantrasyonları arasında sırasıyla zayıf düzeyde, zayıf düzeyde ve orta düzeyde olmak üzere anlamlı

negatif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.299$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.296$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.450$  ve  $p<0.01$ ).

OCP türevlerinden  $\alpha$ -HCH, heptaklor ve 4,4'-DDE, PBDE türevlerinden ise sadece PBDE 100, kan ve omentum konsantrasyonları arasında sırasıyla zayıf düzeyde, zayıf düzeyde, orta düzeyde ve orta düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.383$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.343$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.449$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.423$  ve  $p<0.01$ ). OCP türevlerinden sadece endrin aldehit, kan ve omentum konsantrasyonları arasında orta düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır ( $r=-0.443$  ve  $p<0.01$ ).

OCP türevlerinden  $\delta$ -HCH, 4,4'-DDE ve 4,4'-DDT, PBDE türevlerinden ise sadece PBDE 100, kontrol dokusu ve omentum konsantrasyonları arasında sırasıyla orta düzeyde, zayıf düzeyde, yüksek düzeyde ve orta düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.451$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.360$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.613$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.565$  ve  $p<0.01$ ). OCP türevlerinden  $\beta$ -HCH ve  $\beta$ -endosülfan, kontrol dokusu ve omentum konsantrasyonları arasında orta düzeylerde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r= -0.455$  ve  $p<0.01$ ,  $r= -0.489$  ve  $p<0.01$ ).

**Tablo 18.** Mide kontrol grubu kontrol mide dokusu ve omentum KOK düzeylerinin tam kan KOK düzeyleri ve birbirleriyle çapraz korelasyon analiz sonuçları.

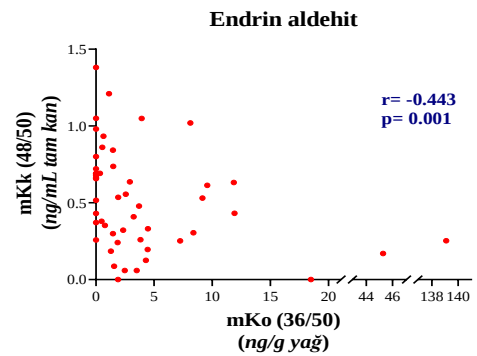
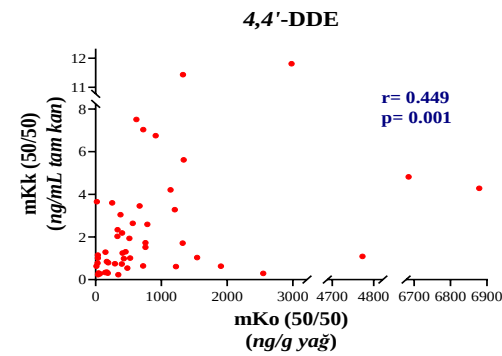
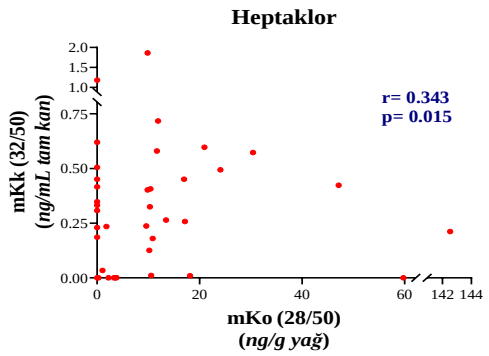
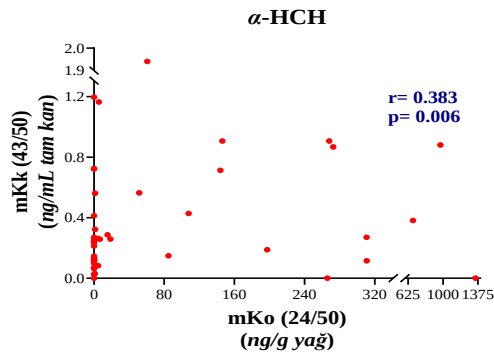
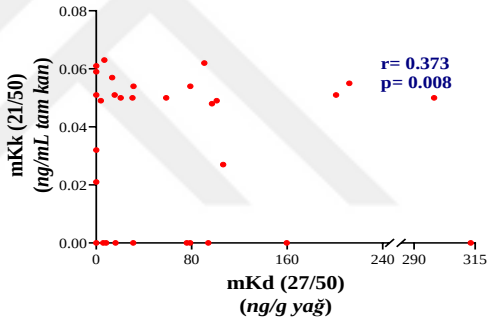
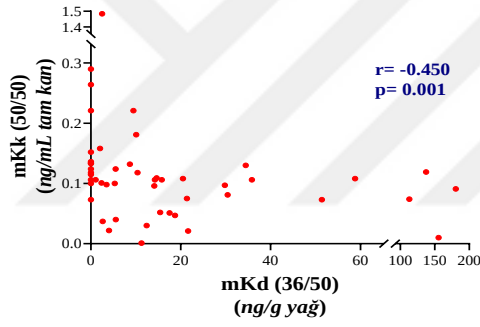
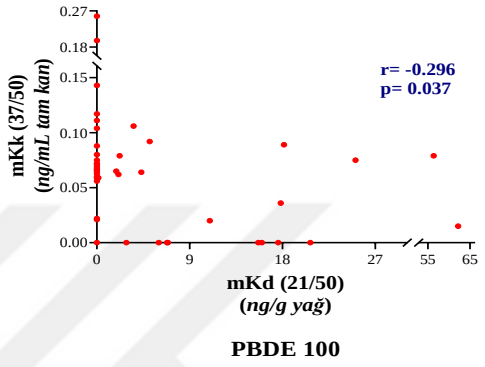
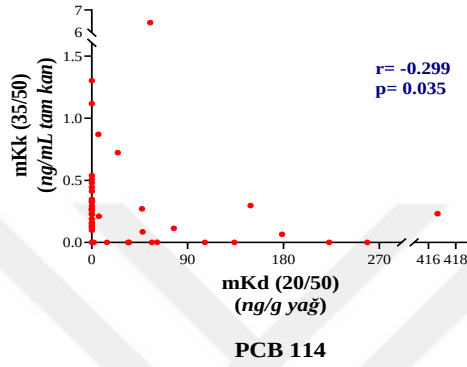
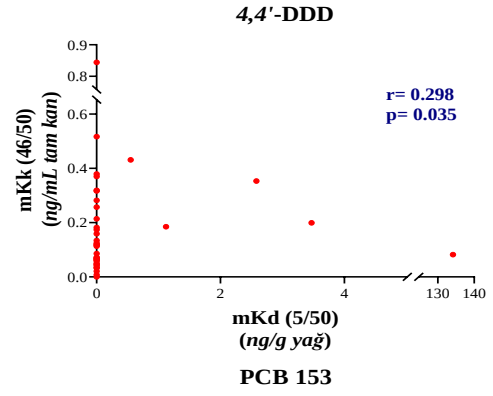
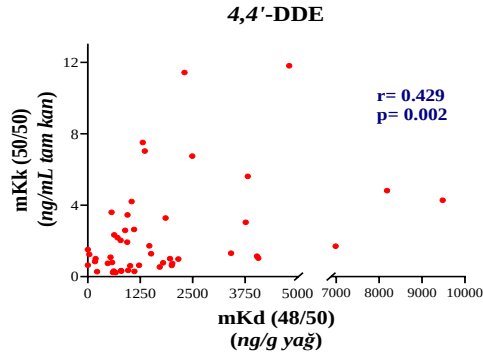
r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

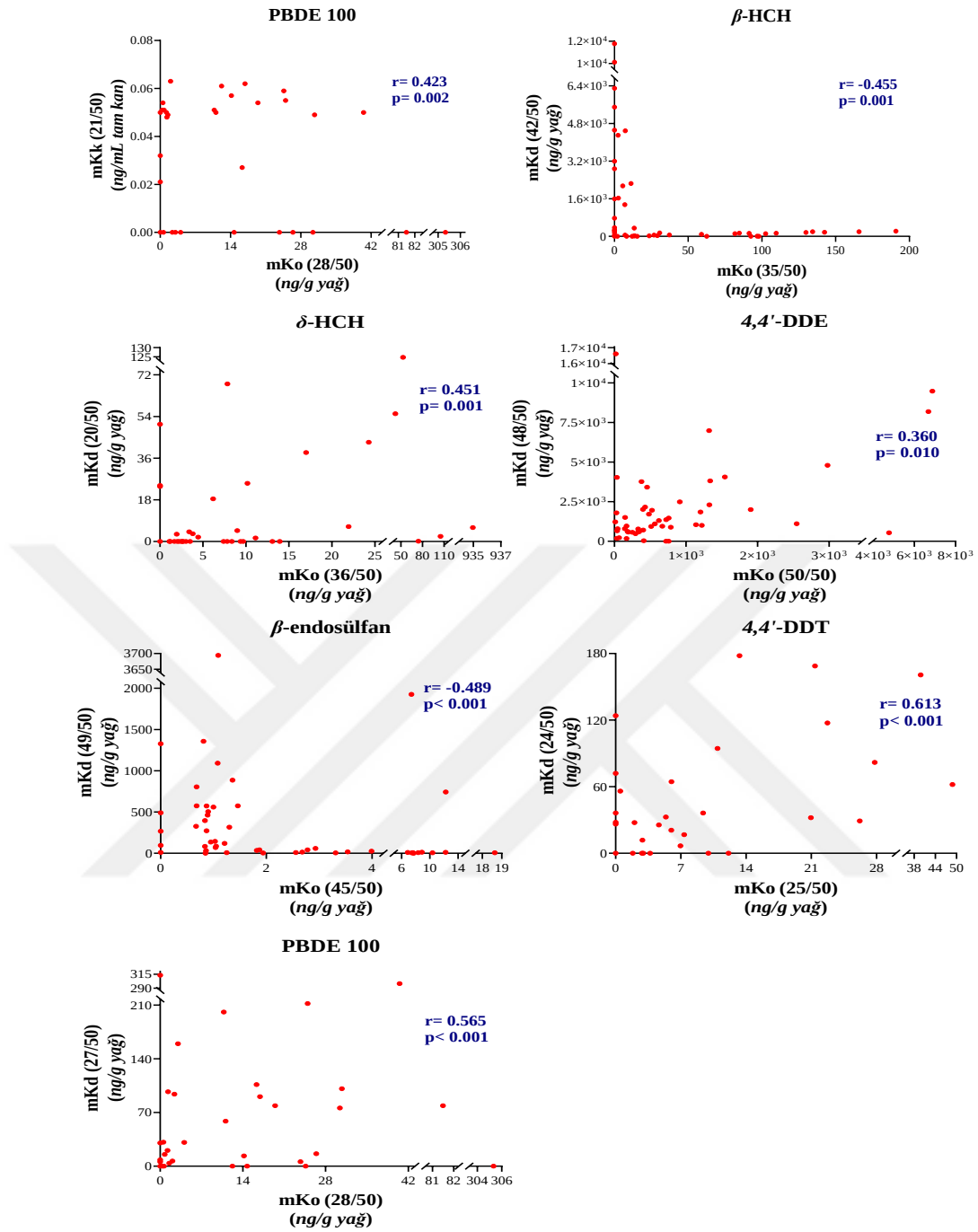
| KOK Türevi    | Mide Kontrol Grubu Tam Kan & Mide Kontrol Dokusu |       |                               | Mide Kontrol Grubu Tam Kan & Mide Kontrol Grubu Omentum |              |                               | Mide Kontrol Dokusu & Mide Kontrol Grubu Omentum |              |                               |
|---------------|--------------------------------------------------|-------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|
|               | r <sup>1</sup>                                   | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                          | p            | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                   | p            | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH | 0.236                                            | 0.100 | 43/50-24/50                   | 0.383                                                   | <b>0.006</b> | 43/50 -24/50                  | -0.119                                           | 0.411        | 24/50-24/50                   |
| $\beta$ -HCH  | -0.020                                           | 0.892 | 45/50-42/50                   | 0.241                                                   | 0.091        | 45/50-35/50                   | -0.455                                           | <b>0.001</b> | 42/50-35/50                   |
| $\gamma$ -HCH | 0.088                                            | 0.545 | 4/50-8/50                     | -0.108                                                  | 0.453        | 4/50- 6/50                    | -0.002                                           | 0.987        | 8/50-6/50                     |
| $\delta$ -HCH | 0.209                                            | 0.145 | 31/50-20/50                   | -0.014                                                  | 0.925        | 31/50-36/50                   | 0.451                                            | <b>0.001</b> | 20/50-36/50                   |
| Heptaklor     | 0.254                                            | 0.075 | 32/50-49/50                   | 0.343                                                   | <b>0.015</b> | 32/50-28/50                   | 0.192                                            | 0.182        | 49/50-28/50                   |

|                      |        |              |             |        |              |             |        |                   |               |
|----------------------|--------|--------------|-------------|--------|--------------|-------------|--------|-------------------|---------------|
| $\alpha$ -endosülfan | 0.044  | 0.760        | 7/50-16/50  | -0.085 | 0.557        | 7/50-13/50  | -0.066 | 0.647             | 16/50-13/50   |
| 4,4' -DDE            | 0.429  | <b>0.002</b> | 50/50-48/50 | 0.449  | <b>0.001</b> | 50/50-50/50 | 0.360  | <b>0.010</b>      | 48/50-50/50   |
| $\beta$ -endosülfan  | -0.126 | 0.383        | 50/50-49/50 | -0.007 | 0.964        | 50/50-45/50 | -0.489 | <b>p&lt;0.001</b> | 49/50-45/50   |
| 4,4' -DDD            | 0.298  | <b>0.035</b> | 46/50-5/50  | 0.184  | 0.201        | 46/50-29/50 | -0.067 | 0.646             | 5/50-29/50    |
| Endrin aldehit       | -0.168 | 0.243        | 48/50-47/50 | -0.443 | <b>0.001</b> | 48/50-36/50 | 0.220  | 0.126             | 47/50-36/50   |
| Endosülfan sülfat    |        |              | 0/50-0/50   |        |              | 0/50-5/50   |        |                   | 0/50-5/50     |
| 4,4' -DDT            | 0.072  | 0.619        | 21/50-24/50 | 0.184  | 0.201        | 21/50-25/50 | 0.613  | <b>p&lt;0.001</b> | 24/50-25/50   |
| PCB 28               | -0.229 | 0.110        | 39/50-31/50 | -0.277 | 0.052        | 39/50-21/50 | -0.010 | 0.948             | 31/50-21/50   |
| PCB 101              | -0.127 | 0.380        | 30/50-36/50 | -0.135 | 0.350        | 30/50-19/50 | 0.161  | 0.263             | 36/50-19/50   |
| PCB 138              | -0.299 | <b>0.035</b> | 35/50-20/50 | -0.204 | 0.156        | 35/50-43/50 | 0.098  | 0.497             | 20/50-43/50   |
| PCB 153              | -0.296 | <b>0.037</b> | 37/50-21/50 | -0.168 | 0.243        | 37/50-34/50 | 0.267  | 0.061             | 21/50-34/50   |
| PCB 180              | -0.162 | 0.260        | 42/50-9/50  | -0.058 | 0.691        | 42/50-48/50 | 0.199  | 0.167             | 9/50-48/50    |
| PCB 81               | -0.030 | 0.836        | 12/50-9/50  |        |              | 12/50-0/50  |        |                   | 9/50-0/50     |
| PCB 77               | -0.169 | 0.241        | 47/50-25/50 | -0.128 | 0.375        | 47/50-4/50  | 0.103  | 0.476             | 25/50-4/50    |
| PCB 114              | -0.450 | <b>0.001</b> | 50/50-36/50 | -0.091 | 0.528        | 50/50-35/50 | 0.125  | 0.388             | 36/50 - 35/50 |
| PCB 105              | -0.173 | 0.231        | 28/50-11/50 | -0.067 | 0.646        | 28/50-9/50  | 0.271  | 0.057             | 11/50 - 9/50  |
| PCB 126              | -0.273 | 0.055        | 45/50-30/50 | -0.088 | 0.545        | 45/50-11/50 | -0.228 | 0.111             | 30/50 - 11/50 |
| PCB 167              | -0.001 | 0.993        | 30/50-13/50 | -0.079 | 0.584        | 30/50-31/50 | -0.092 | 0.524             | 13/50 - 31/50 |
| PCB 156              | 0.038  | 0.793        | 7/50-6/50   | -0.070 | 0.629        | 7/50-27/50  | 0.033  | 0.823             | 6/50 - 27/50  |
| PCB 157              |        |              | 2/50-0/50   | -0.029 | 0.841        | 2/50-1/50   |        |                   | 0/50 - 1/50   |
| PCB 169              |        |              | 15/50-0/50  | 0.246  | 0.085        | 15/50-12/50 |        |                   | 0/50 - 12/50  |
| PCB 189              | -0.097 | 0.505        | 31/50-10/50 | -0.039 | 0.789        | 31/50-18/50 | -0.207 | 0.148             | 10/50 - 18/50 |
| PBDE 17              | -0.062 | 0.669        | 8/50-1/50   | -0.062 | 0.669        | 8/50-1/50   | -0.020 | 0.888             | 1/50 - 1/50   |
| PBDE 47              | 0.252  | 0.077        | 29/50-1/50  | 0.003  | 0.983        | 29/50-15/50 | -0.092 | 0.527             | 1/50 - 15/50  |
| PBDE 66              |        |              | 0/50-3/50   |        |              | 0/50-4/50   | -0.074 | 0.608             | 3/50 - 4/50   |
| PBDE 100             | 0.373  | <b>0.008</b> | 21/50-27/50 | 0.423  | <b>0.002</b> | 21/50-28/50 | 0.565  | <b>p&lt;0.001</b> | 27/50 - 28/50 |
| PBDE 153             |        |              | 36/50-0/50  | 0.025  | 0.863        | 36/50-1/50  |        |                   | 0/50 - 1/50   |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.





**Şekil 29.** Mide kontrol grubu tam kan, kontrol dokusu ve omentum KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri.

**mKk;** mide kontrol grubu kan örneklerini, **mKd;** mide kontrol grubu mide kontrol doku örneklerini, **mKo;** mide kontrol grubu omentum örneklerini ifade etmektedir.

Kontrol grubu kan ve kontrol dokusu verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet indikatör PCB türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır.

Kontrol grubu kan ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

Kontrol grubu kontrol dokusu ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır.

#### **4.2.1.3.2. Mide Malign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

Malign tümör grubu tam kan, malign tümör dokusu ve omentum örneklerinde saptanan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek için dokular arası çapraz korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 19**'da tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 30**'da ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Tez çalışması kapsamında analizi yapılan OCP türevlerinden  $\beta$ -HCH,  $\delta$ -HCH, 4,4'-DDE ve endrin aldehit, dbPCB türevlerinden ise PCB 167 ve PCB 189, kan ve malign tümör dokusu konsantrasyonları arasında sırasıyla zayıf düzeyde, orta düzeyde, zayıf düzeyde, zayıf düzeyde, orta düzeyde ve zayıf düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.344$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.455$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.386$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.369$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.482$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.295$  ve  $p<0.05$ ). İndikatör PCB türevlerinden sadece PCB 138, kan ve malign tümör dokusu konsantrasyonları arasında orta düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır ( $r=-0.414$  ve  $p<0.01$ ). OCP türevlerinden  $\delta$ -HCH ve 4,4'-DDE, indikatör PCB türevlerinden sadece PCB 153 ve PBDE türevlerinden ise PBDE 100 ve PBDE 153, kan ve omentum konsantrasyonları arasında sırasıyla zayıf düzeyde,

orta düzeyde, zayıf düzeyde, orta düzeyde ve zayıf düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.333$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.487$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.299$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.479$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.302$  ve  $p<0.05$ ). OCP türevlerinden sadece 4,4'-DDD, kan ve omentum konsantrasyonları arasında zayıf düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır ( $r=-0.298$  ve  $p<0.05$ ). OCP türevlerinden  $\delta$ -HCH,  $\alpha$ -endosülfan ve 4,4'-DDE, indikatör PCB türevlerinden sadece PCB 153 ve PBDE türevlerinden ise sadece PBDE 100, malign tümör dokusu ve omentum konsantrasyonları arasında sırasıyla zayıf düzeyde, zayıf düzeyde, zayıf düzeyde ve orta düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.358$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.319$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.391$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.334$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.515$  ve  $p<0.01$ ). OCP türevlerinden  $\beta$ -HCH ve  $\beta$ -endosülfan, dbPCB türevlerinden ise sadece PCB 126, malign tümör dokusu ve omentum konsantrasyonları arasında orta düzeylerde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.571$  ve  $p<0.01$ ,  $r=-0.496$  ve  $p<0.01$ ,  $r=-0.491$  ve  $p<0.01$ ).

**Tablo 19.** Mide malign tümör grubunda malign tümör dokusu ve omentum KOK düzeylerinin tam kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analiz sonuçları.

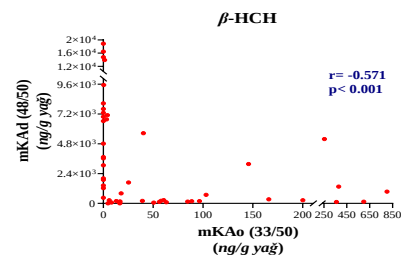
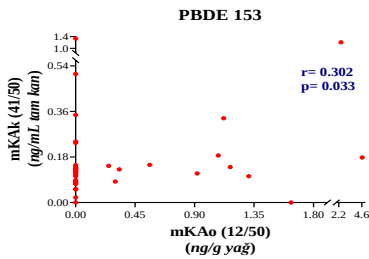
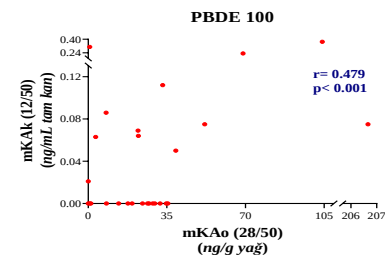
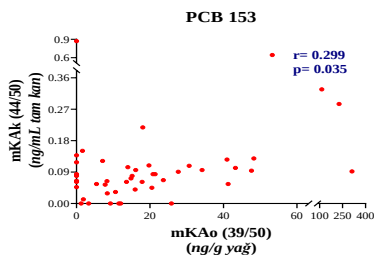
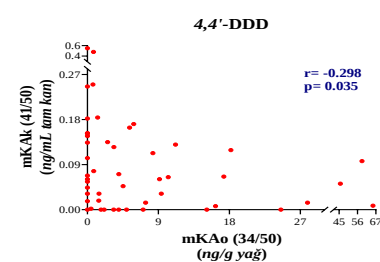
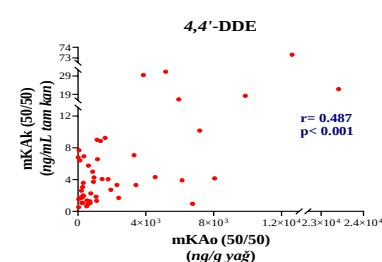
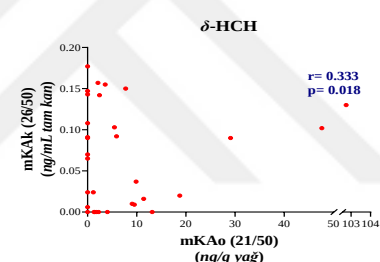
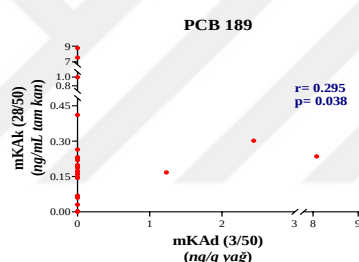
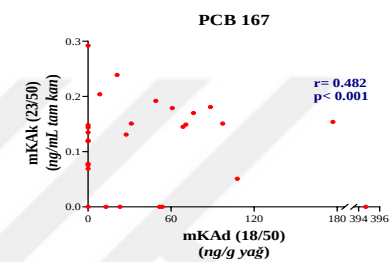
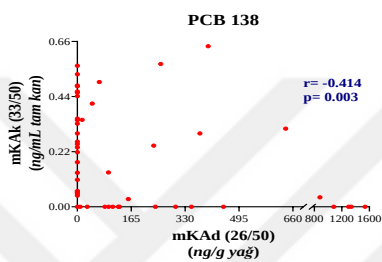
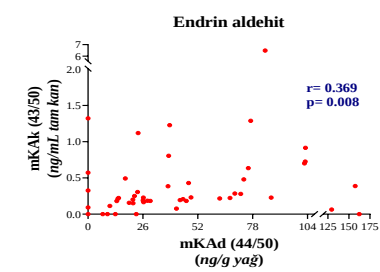
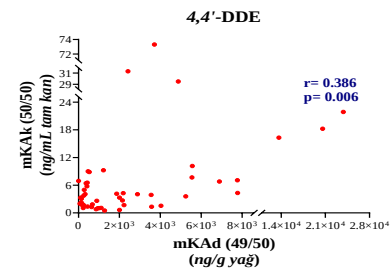
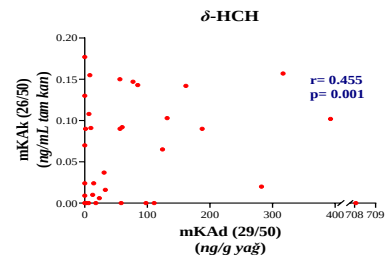
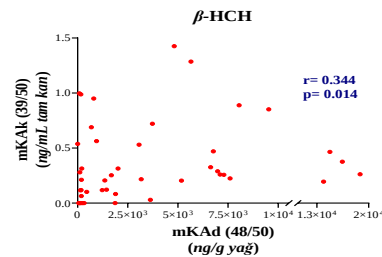
r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

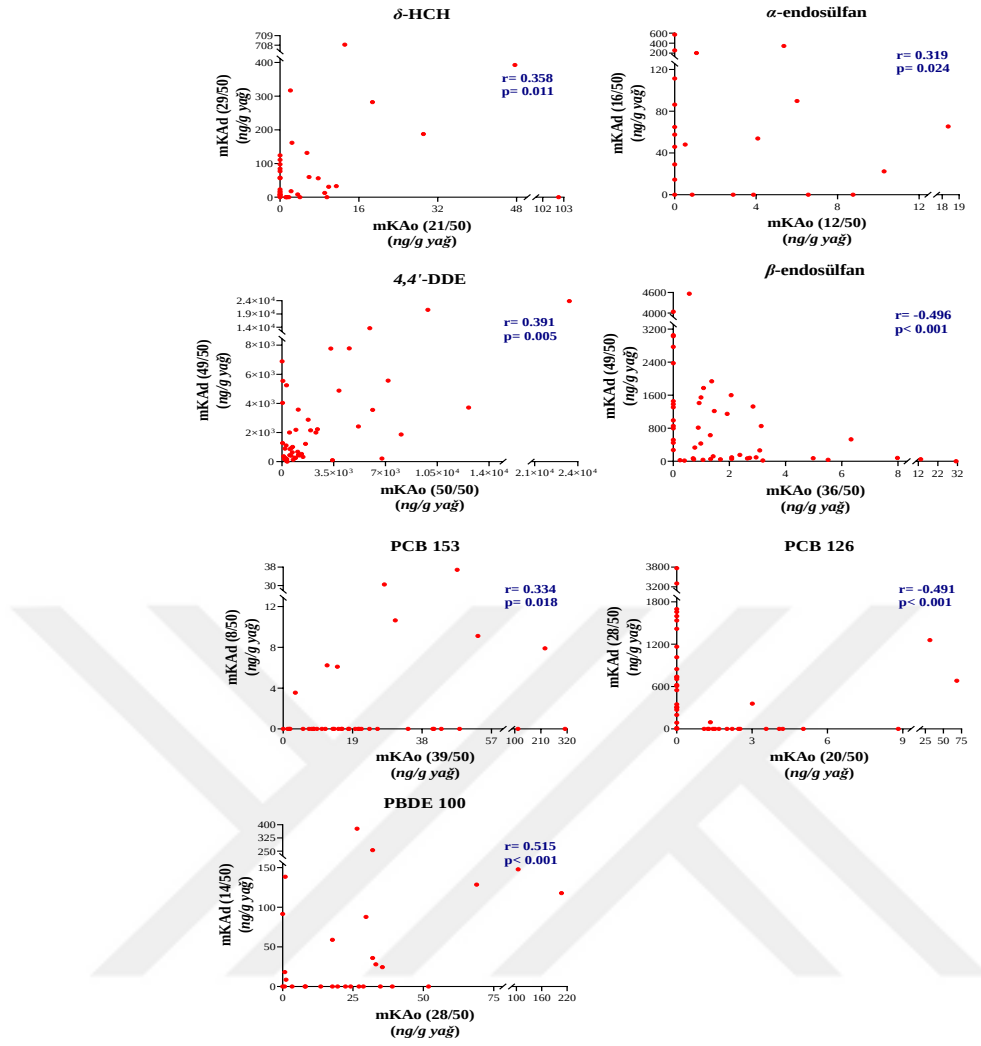
| KOK Türü             | Mide Malign Tümör Grubu<br>Tam Kan<br>&<br>Mide Malign Tümör<br>Dokusu |              |                                     | Mide Malign Tümör Grubu<br>Tam Kan<br>&<br>Mide Malign Tümör Grubu<br>Omentum |                   |                                     | Mide Malign Tümör<br>Dokusu<br>&<br>Mide Malign Tümör Grubu<br>Omentum |                   |                                     |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
|                      | $r^1$                                                                  | p            | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> | $r^1$                                                                         | p                 | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> | $r^1$                                                                  | p                 | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | -0.070                                                                 | 0.628        | 41/50-40/50                         | -0.040                                                                        | 0.784             | 41/50-25/50                         | -0.144                                                                 | 0.319             | 40/50-25/50                         |
| $\beta$ -HCH         | 0.344                                                                  | <b>0.014</b> | 39/50-48/50                         | -0.229                                                                        | 0.110             | 39/50-33/50                         | -0.571                                                                 | <b>p&lt;0.001</b> | 48/50-33/50                         |
| $\gamma$ -HCH        | 0.100                                                                  | 0.488        | 9/50-21/50                          | -0.067                                                                        | 0.646             | 9/50-1/50                           | -0.116                                                                 | 0.423             | 21/50-1/50                          |
| $\delta$ -HCH        | 0.455                                                                  | <b>0.001</b> | 26/50-29/50                         | 0.333                                                                         | <b>0.018</b>      | 26/50-21/50                         | 0.358                                                                  | <b>0.011</b>      | 29/50-21/50                         |
| Heptaklor            | 0.148                                                                  | 0.306        | 36/50-49/50                         | 0.249                                                                         | 0.081             | 36/50-27/50                         | 0.040                                                                  | 0.782             | 49/50-27/50                         |
| $\alpha$ -endosülfan | 0.190                                                                  | 0.187        | 8/50-16/50                          | 0.052                                                                         | 0.719             | 8/50-12/50                          | 0.319                                                                  | <b>0.024</b>      | 16/50-12/50                         |
| 4,4'-DDE             | 0.386                                                                  | <b>0.006</b> | 50/50-49/50                         | 0.487                                                                         | <b>p&lt;0.001</b> | 50/50-50/50                         | 0.391                                                                  | <b>0.005</b>      | 49/50-50/50                         |

|                     |        |                   |             |        |                   |             |        |                   |             |
|---------------------|--------|-------------------|-------------|--------|-------------------|-------------|--------|-------------------|-------------|
| $\beta$ -endosülfan | -0.105 | 0.468             | 50/50-49/50 | 0.060  | 0.678             | 50/50-36/50 | -0.496 | <b>p&lt;0.001</b> | 49/50-36/50 |
| 4,4'-DDD            | 0.210  | 0.144             | 41/50-3/50  | -0.298 | <b>0.035</b>      | 41/50-34/50 | -0.015 | 0.917             | 3/50-34/50  |
| Endrin aldehit      | 0.369  | <b>0.008</b>      | 43/50-44/50 | 0.044  | 0.762             | 43/50-44/50 | -0.158 | 0.272             | 44/50-44/50 |
| Endosülfan sülfat   | -0.242 | 0.091             | 5/50-18/50  | -0.098 | 0.498             | 5/50-4/50   | 0.014  | 0.924             | 18/50-4/50  |
| 4,4'-DDT            | 0.055  | 0.705             | 21/50-19/50 | 0.032  | 0.827             | 21/50-28/50 | 0.155  | 0.282             | 19/50-28/50 |
| PCB 28              | 0.077  | 0.597             | 27/50-35/50 | 0.167  | 0.247             | 27/50-29/50 | -0.094 | 0.518             | 35/50-29/50 |
| PCB 101             | -0.149 | 0.301             | 24/50-49/50 | 0.141  | 0.329             | 24/50-29/50 | 0.030  | 0.836             | 49/50-29/50 |
| PCB 138             | -0.414 | <b>0.003</b>      | 33/50-26/50 | -0.052 | 0.719             | 33/50-41/50 | 0.040  | 0.782             | 26/50-41/50 |
| PCB 153             | 0.120  | 0.405             | 44/50-8/50  | 0.299  | <b>0.035</b>      | 44/50-39/50 | 0.334  | <b>0.018</b>      | 8/50-39/50  |
| PCB 180             | 0.256  | 0.073             | 41/50-6/50  | -0.065 | 0.653             | 41/50-44/50 | -0.032 | 0.827             | 6/50-44/50  |
| PCB 81              | -0.021 | 0.885             | 9/50-11/50  |        |                   | 9/50-0/50   |        |                   | 11/50-0/50  |
| PCB 77              | 0.010  | 0.943             | 33/50-37/50 | -0.121 | 0.404             | 33/50-10/50 | -0.087 | 0.548             | 37/50-10/50 |
| PCB 114             | -0.128 | 0.374             | 41/50-44/50 | 0.022  | 0.879             | 41/50-37/50 | -0.085 | 0.555             | 44/50-37/50 |
| PCB 105             | -0.041 | 0.778             | 30/50-1/50  | -0.010 | 0.946             | 30/50-15/50 | -0.092 | 0.527             | 1/50-15/50  |
| PCB 126             | 0.227  | 0.112             | 41/50-28/50 | -0.278 | 0.050             | 41/50-20/50 | -0.491 | <b>p&lt;0.001</b> | 28/50-20/50 |
| PCB 167             | 0.482  | <b>p&lt;0.001</b> | 23/50-18/50 | -0.224 | 0.118             | 23/50-36/50 | -0.113 | 0.436             | 18/50-36/50 |
| PCB 156             | -0.060 | 0.678             | 2/50-4/50   | 0.072  | 0.620             | 2/50-28/50  | -0.085 | 0.557             | 4/50-28/50  |
| PCB 157             |        |                   | 1/50-0/50   | -0.075 | 0.604             | 1/50-1/50   |        |                   | 0/50-1/50   |
| PCB 169             | -0.053 | 0.717             | 7/50-1/50   | 0.225  | 0.117             | 7/50-6/50   | -0.053 | 0.717             | 1/50-6/50   |
| PCB 189             | 0.295  | <b>0.038</b>      | 28/50-3/50  | -0.082 | 0.573             | 28/50-24/50 | -0.226 | 0.114             | 3/50-24/50  |
| PBDE 17             |        |                   | 0/50-6/50   |        |                   | 0/50-4/50   | 0.091  | 0.530             | 6/50-4/50   |
| PBDE 47             | -0.062 | 0.670             | 18/50-5/50  | 0.088  | 0.542             | 18/50-18/50 | -0.074 | 0.611             | 5/50-18/50  |
| PBDE 66             |        |                   | 0/50-1/50   |        |                   | 0/50-4/50   | -0.042 | 0.772             | 1/50-4/50   |
| PBDE 100            | 0.136  | 0.348             | 12/50-14/50 | 0.479  | <b>p&lt;0.001</b> | 12/50-28/50 | 0.515  | <b>p&lt;0.001</b> | 14/50-28/50 |
| PBDE 153            | 0.025  | 0.864             | 41/50-1/50  | 0.302  | <b>0.033</b>      | 41/50-12/50 | -0.079 | 0.584             | 1/50-12/50  |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmişlerdir.

<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.





**Şekil 30.** Mide malign tümör grubu kan, malign tümör dokusu ve omentum KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri.

**mKAk**; mide malign tümör grubu kan örneklerini, **mKAd**; mide malign tümör grubu mide malign tümör dokusunu, **mKAo**; mide malign tümör grubu omentum örneklerini ifade etmektedir.

Kan ve malign tümör dokusu verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 4 adet OCP türevinde ve 2 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, sadece 1 adet indikatör PCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

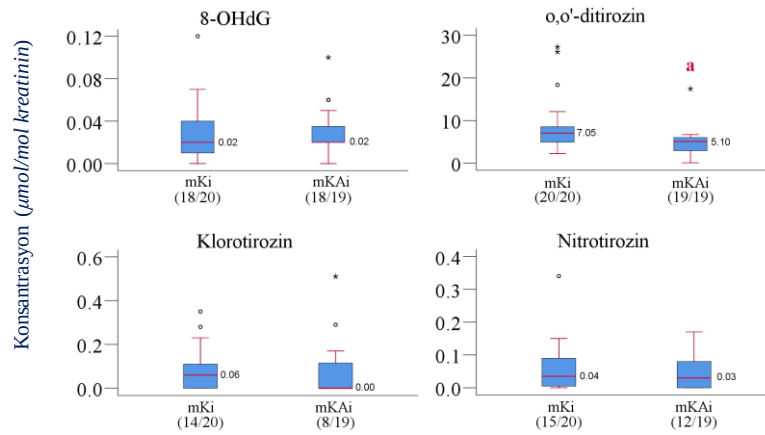
Kan ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde, 1 adet indikatör PCB türevinde ve 2 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

Malign tümör dokusu ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde, 1 adet indikatör PCB türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet OCP türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır.

#### 4.2.2. Mide Grubu İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametrelerine

##### Ait Bulgular

Mide kontrol ve malign tümör grubu idrar örneklerinde 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri ölçülmüş, elde edilen sonuçlar **Şekil 31**'de gösterilmiştir.



**Şekil 31.** Mide kontrol ve malign tümör grupları idrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeylerine ait box-plot konsantrasyon (µmol/mol Kreatinin) grafikleri.

**mKi**; mide kontrol grubu idrar örneklerini, **mKai**; mide malign tümör grubu idrar örneklerini, **a**; mide kontrol grubuna kıyasla istatistik olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili makromoleküler hasar parametresinin saptandığı idrar sayısının toplam analiz edilen idrar sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Kontrol ve malign tümör grubu idrar örneklerinde 8-OHdG, klorotirozin ve nitrotirozin çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Kontrol grubu idrar örneklerinde saptanan *o,o'*-ditirozin konsantrasyonu, malign tümör grubu idrar örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

#### 4.2.3. Mide Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları

Genetik polimorfizm analizlerinde kullanmak üzere tez çalışmasında yer alan kontrol ve kanser gruplarının lenfositlerinden elde edilen DNA örneklerinde KOK'ların biyotransformasyon süreçlerinde yer alması olası olan faz II enzimlerinden GSTP1, GSTM1 ve GSTT1'i, faz I enzimlerinden CYP1A1'i ve DNA onarım enzimi olan OGG1'i kodlayan genlerdeki varyasyonlar incelenmiş ve sonuçlar sırasıyla **Tablo 20-24'**te sunulmuştur. Kontrol gruplarındaki gen çeşitliliğini artırabilmek amacıyla böbrek kanser grubu için tez çalışmasında yer alan kontrol grubuna ait genetik polimorfizm verileri (20 gönüllüden oluşmaktadır) mide kontrol grubuna (50 gönüllüden oluşmaktadır) ait genetik polimorfizm verileri ile birleştirilerek sunulmuştur.

GSTP1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 65 gönüllü, malign tümör grubundan ise 47 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTP1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %58 yabanıl tip, %37 heterozigot ve %5 mutant iken, malign tümör grubunda %49 yabanıl tip, %40 heterozigot ve %11 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %42 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %51'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.77 ve C:0.23 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.69 ve C:0.31 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla  $p:0.75$  ve  $p:0.72$  olarak saptanmıştır. GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot veya varyant olanlar, yabanıl tip gene sahip olanlara kıyasla malign tümörü riski sırasıyla 1.31 kat ve 1.47 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör

riski 5.28 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTP1 enzimini kodlayan geni varyant olan bireyler, yabancı tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 5.21 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

**Tablo 20.** Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve malign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| GSTP1                       |                         |                         |                     |      |                                  |             |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|----------------------------------|-------------|
| Genotip                     | Kontrol                 | Malign Tümör            | Odds Ratio (%95 CI) | p    | Odds Ratio <sup>1</sup> (%95 CI) | p           |
|                             | n= 65, (%)              | n= 47, (%)              |                     |      |                                  |             |
| <b>Yabancı Tip (TT)</b>     | 38 (58)                 | 23 (49)                 | <b>1.000</b>        | -    | <b>1.000</b>                     | -           |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 24 (37)                 | 19 (40)                 | 1.308 (0.591-2.893) | 0.51 | 5.277 (0.728-38.245)             | 0.10        |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 3 (5)                   | 5 (11)                  | -                   | -    | -                                | -           |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 27 (42)                 | 24 (51)                 | 1.469 (0.690-3.125) | 0.32 | 5.208 (0.973-27.869)             | <b>0.05</b> |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.77<br>C:0.23        | T:0.69<br>C:0.31        |                     |      |                                  |             |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=0.10$<br>p:0.75 | $\chi^2=0.13$<br>p:0.72 |                     |      |                                  |             |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTM1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 50 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTM1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %56 pozitif ve %44 negatif iken, malign tümör grubunda %46 pozitif ve %54 negatiftir. GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 1.48 kat daha fazla olduğuna dair veri elde

edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 0.66 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 21.** Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTM1</b>   |                   |                     |                                |          |                                            |          |
|----------------|-------------------|---------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b> | <b>Kontrol</b>    | <b>Malign Tümör</b> | <b>Odds Ratio<br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup><br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                | <b>n= 70, (%)</b> | <b>n= 50, (%)</b>   |                                |          |                                            |          |
| <b>Pozitif</b> | 39<br>(56)        | 23<br>(46)          | <b>1.000</b>                   | -        | <b>1.000</b>                               | -        |
| <b>Negatif</b> | 31<br>(44)        | 27<br>(54)          | 1.477<br>(0.712-3.062)         | 0.30     | 0.663<br>(0.159-2.763)                     | 0.57     |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTT1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 50 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTT1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %79 pozitif ve %21 negatif iken, malign tümör grubunda %72 pozitif ve %28 negatiftir. GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 1.43 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 3.52 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 22.** Kontrol ve mide malign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTT1</b>   |                   |                     |                                |          |                                            |          |
|----------------|-------------------|---------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b> | <b>Kontrol</b>    | <b>Malign Tümör</b> | <b>Odds Ratio<br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup><br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                | <b>n= 70, (%)</b> | <b>n= 50, (%)</b>   |                                |          |                                            |          |
| <b>Pozitif</b> | 55<br>(79)        | 36<br>(72)          | <b>1.000</b>                   | -        | <b>1.000</b>                               | -        |
| <b>Negatif</b> | 15<br>(21)        | 14<br>(28)          | 1.426<br>(0.615-3.306)         | 0.41     | 3.521<br>(0.622-19.927)                    | 0.16     |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 50 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. CYP1A1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %80 yabanıl tip, %20 heterozigot ve %0 mutant iken, malign tümör grubunda %64 yabanıl tip, %32 heterozigot ve %4 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %20 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %36'dır. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.90 ve C:0.10 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.80 ve C:0.20 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.35 ve p:1 olarak saptanmıştır. CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 2.00 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Diğer yandan CYP1A1 enzimini kodlayan geni varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski 2.25 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler ve varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski sırasıyla 1.27 ve 1.35 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 23.** Kontrol ve mide malign tümör grupları CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>CYP1A1</b>               |                         |                      |                            |             |                                        |          |
|-----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|-------------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b>              | <b>Kontrol</b>          | <b>Malign Tümör</b>  | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>P</b>    | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                             | <b>n= 70, (%)</b>       | <b>n= 50, (%)</b>    |                            |             |                                        |          |
| <b>Yabanıl Tip (TT)</b>     | 56 (80)                 | 32 (64)              | <b>1.000</b>               | -           | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 14 (20)                 | 16 (32)              | 2.000 (0.865-4.625)        | 0.11        | 1.265 (0.243-6.591)                    | 0.78     |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 0                       | 2 (4)                | -                          | -           | -                                      | -        |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 14 (20)                 | 18 (36)              | 2.250 (0.989-5.121)        | <b>0.05</b> | 1.347 (0.261-6.947)                    | 0.72     |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.90<br>C:0.10        | T:0.80<br>C:0.20     |                            |             |                                        |          |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=0.86$<br>p:0.35 | $\chi^2=0.00$<br>p:1 |                            |             |                                        |          |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

OGG1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 50 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. OGG1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %66 yabanıl tip, %34 heterozigot ve %0 mutant iken, malign tümör grubunda %56 yabanıl tip, %36 heterozigot ve %8 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %34 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %44'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.83 ve C:0.17 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.74 ve C:0.26 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.08 ve p:0.65 olarak saptanmıştır. OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler ve varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski sırasıyla 1.23 ve 1.51 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen

veriler dikkate alındığında OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler ve varyant olan bireyler, yabancı tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör riski sırasıyla 0.76 ve 0.86 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 24.** Kontrol ve mide malign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve mide malign tümörü gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

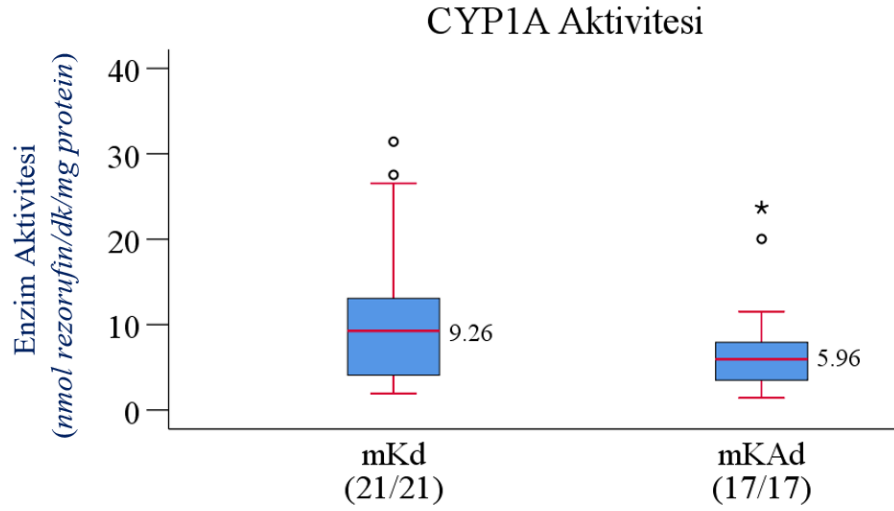
| OGG1                 |                         |                         |                     |      |                                  |      |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|----------------------------------|------|
| Genotip              | Kontrol                 | Malign Tümör            | Odds Ratio (%95 CI) | p    | Odds Ratio <sup>1</sup> (%95 CI) | p    |
|                      | n= 70, (%)              | n= 50, (%)              |                     |      |                                  |      |
| Yabancı Tip (TT)     | 46 (66)                 | 28 (56)                 | 1.000               | -    | 1.000                            | -    |
| Heterozigot (TC)     | 24 (34)                 | 18 (36)                 | 1.232 (0.570-2.663) | 0.60 | 0.764 (0.174-3.356)              | 0.72 |
| Mutant (CC)          | 0                       | 4 (8)                   | -                   | -    | -                                | -    |
| Varyant (TC+CC)      | 24 (34)                 | 22 (44)                 | 1.506 (0.715-3.173) | 0.28 | 0.855 (0.200-3.653)              | 0.83 |
| Allel Frekansı       | T:0.83<br>C:0.17        | T:0.74<br>C:0.26        |                     |      |                                  |      |
| Hardy Weinberg uyumu | $\chi^2=3.00$<br>p:0.08 | $\chi^2=0.21$<br>p:0.65 |                     |      |                                  |      |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

#### 4.2.4. Mide Grubu İlaç Metabolize Edici Enzim Aktivite Bulguları

##### 4.2.4.1. Mide Grubu Doku CYP1A Aktivite Bulguları

Mide grubu, kontrol ve malign tümörlü dokularda ilaçların biyotransformasyonlarda yer alan ve P450 enzim aile üyesi olan CYP1A enzim aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen veriler *Şekil 32*'de grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Şekil 32.** Mide grubu kontrol ve malign tümörlü mide dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi düzeylerine ait box-plot (*nmol rezorufin/dk/mg protein*) grafikleri.

**mKd;** mide kontrol grubu mide kontrol dokusunu, **mKAd;** mide malign tümör grubu mide malign tümör dokusunu ifade etmektedir. Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde CYP1A aktivitesinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Mide kontrol ve malign tümör dokuların sırasıyla 21’inde ve 17’sinde CYP1A enzim aktivitesi mikrozomal fraksiyonlarında ölçülmüştür. Kontrol ve malign tümörlü dokularda çeşitli düzeylerde CYP1A aktivitesi saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### 4.2.4.2. Mide Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları

##### Korelasyon Bulguları

Mide grubu kontrol dokusu ve malign tümör dokusu örneklerinde ölçülen CYP1A aktivitelerinin ve aynı dokularda ölçülen KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 25**’te tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 33**’te ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Kontrol dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi ile aynı dokuda ölçülen OCP türevlerinden sadece 4,4’-DDD ve dbPCB türevlerinden sadece PCB 77

konsantrasyonları arasında sırasıyla orta düzeylerde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.507$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.492$  ve  $p<0.05$ ).

Malign tümör dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi ile aynı dokuda ölçülen dbPCB türevlerinden sadece PCB 114 konsantrasyonu arasında orta düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmışken ( $r=0.602$  ve  $p<0.05$ ), aynı dokuda ölçülen OCP türevlerinden sadece endrin aldehit konsantrasyonu ile arasında orta düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır ( $r=-0.544$  ve  $p<0.05$ ).

**Tablo 25.** Mide kontrol grubu mide kontrol dokusu ve mide malign tümör grubu malign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivite düzeyleri ile KOK düzeyleri çapraz korelasyon analizi sonuçları.

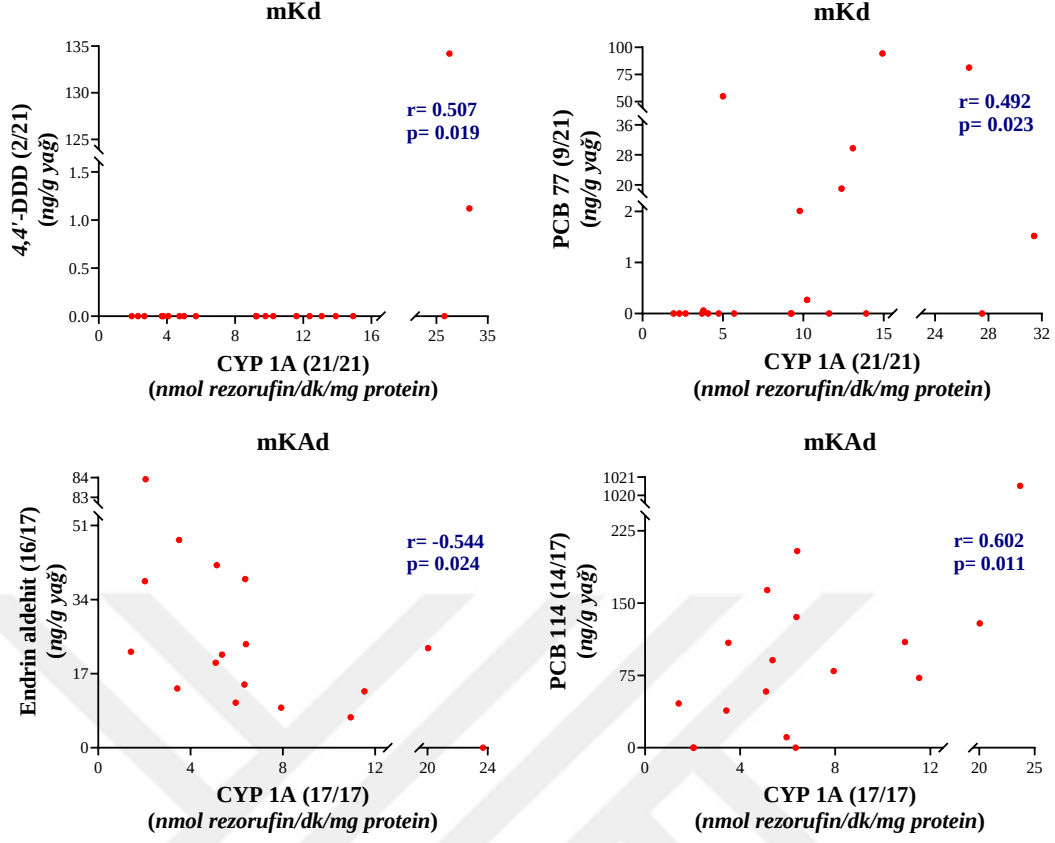
r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

| KOK Türü             | Mide Kontrol Dokusu<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |              |                             | Mide Malign Tümör Dokusu<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |              |                             |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|
|                      | $r^1$                                                              | p            | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> | $r^1$                                                                   | p            | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | 0.228                                                              | 0.320        | 21/21-9/21                  | 0.368                                                                   | 0.147        | 17/17-16/17                 |
| $\beta$ -HCH         | 0.101                                                              | 0.663        | 21/21-15/21                 | 0.025                                                                   | 0.926        | 17/17-17/17                 |
| $\gamma$ -HCH        | -0.324                                                             | 0.152        | 21/21-3/21                  | 0.003                                                                   | 0.992        | 17/17-8/17                  |
| $\delta$ -HCH        | 0.056                                                              | 0.809        | 21/21-10/21                 | 0.342                                                                   | 0.180        | 17/17-14/17                 |
| Heptaklor            | 0.100                                                              | 0.666        | 21/21-21/21                 | 0.255                                                                   | 0.323        | 17/17-16/17                 |
| $\alpha$ -endosülfan | 0.189                                                              | 0.411        | 21/21-9/21                  | 0.212                                                                   | 0.413        | 17/17-8/17                  |
| 4,4'-DDE             | -0.019                                                             | 0.933        | 21/21-21/21                 | 0.118                                                                   | 0.653        | 17/17-16/17                 |
| $\beta$ -endosülfan  | 0.335                                                              | 0.138        | 21/21-20/21                 | 0.199                                                                   | 0.445        | 17/17-17/17                 |
| 4,4'-DDD             | 0.507                                                              | <b>0.019</b> | 21/21-2/21                  | -0.408                                                                  | 0.104        | 17/17-1/17                  |
| Endrin aldehit       | 0.177                                                              | 0.444        | 21/21-21/21                 | -0.544                                                                  | <b>0.024</b> | 17/17-16/17                 |
| Endosülfan sülfat    |                                                                    |              | 21/21-0/21                  | 0.194                                                                   | 0.455        | 17/17-4/17                  |
| 4,4'-DDT             | -0.118                                                             | 0.609        | 21/21-7/21                  | -0.392                                                                  | 0.119        | 17/17-5/17                  |

|          |        |       |             |        |       |             |
|----------|--------|-------|-------------|--------|-------|-------------|
| PCB 28   | -0.159 | 0.493 | 21/21-10/21 | 0.218  | 0.400 | 17/17-12/17 |
| PCB 101  | 0.347  | 0.123 | 21/21-15/21 | 0.240  | 0.353 | 17/17-17/17 |
| PCB 138  | 0.127  | 0.584 | 21/21-9/21  | -0.408 | 0.104 | 17/17-5/17  |
| PCB 153  | -0.019 | 0.934 | 21/21-8/21  | -0.289 | 0.261 | 17/17-2/17  |
| PCB 180  | -0.063 | 0.788 | 21/21-4/21  | -0.315 | 0.218 | 17/17-2/17  |
| PCB 81   | -0.295 | 0.194 | 21/21-1/21  | -0.306 | 0.232 | 17/17-1/17  |
| PCB 77   | 0.492  | 0.023 | 21/21-9/21  | -0.104 | 0.691 | 17/17-11/17 |
| PCB 114  | -0.311 | 0.170 | 21/21-13/21 | 0.602  | 0.011 | 17/17-14/17 |
| PCB 105  | -0.295 | 0.194 | 21/21-1/21  |        |       | 17/17-0/17  |
| PCB 126  | 0.202  | 0.380 | 21/21-17/21 | 0.473  | 0.055 | 17/17-13/17 |
| PCB 167  | 0.334  | 0.139 | 21/21-6/21  | 0.182  | 0.483 | 17/17-9/17  |
| PCB 156  | -0.045 | 0.845 | 21/21-4/21  | -0.328 | 0.199 | 17/17-3/17  |
| PCB 157  |        |       | 21/21-0/21  |        |       | 17/17-0/17  |
| PCB 169  |        |       | 21/21-0/21  |        |       | 17/17-0/17  |
| PCB 189  | -0.144 | 0.534 | 21/21-4/21  | -0.376 | 0.137 | 17/17-2/17  |
| PBDE 17  |        |       | 21/21-0/21  | -0.153 | 0.557 | 17/17-1/17  |
| PBDE 47  | 0.185  | 0.423 | 21/21-1/21  |        |       | 17/17-1/17  |
| PBDE 66  | 0.127  | 0.582 | 21/21-2/21  |        |       | 17/17-0/17  |
| PBDE 100 | -0.064 | 0.784 | 21/21-15/21 | 0.268  | 0.298 | 17/17-8/17  |
| PBDE 153 |        |       | 21/21-0/21  |        |       | 17/17-0/17  |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.



**Şekil 33.** Mide grubu CYP1A aktivitesi ve doku KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli saptanan değerlerin grafikleri.

**mKd;** mide kontrol grubu mide kontrol dokusunu, **mKAd;** mide malign tümör grubu mide malign tümör dokusunu ifade etmektedir.

Kontrol dokusu CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında aynı dokuda analizi yapılan 32 KOK türevi arasında, 1 adet OCP ve 1 adet dbPCB türevleri ile anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır.

Malign tümör dokusu CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında aynı dokuda analizi yapılan 32 KOK türevi arasında, 1 adet OCP türevi ile anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmışken, 1 adet dbPCB türevi ile de anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

### 4.3. Böbrek Grubu Bulguları

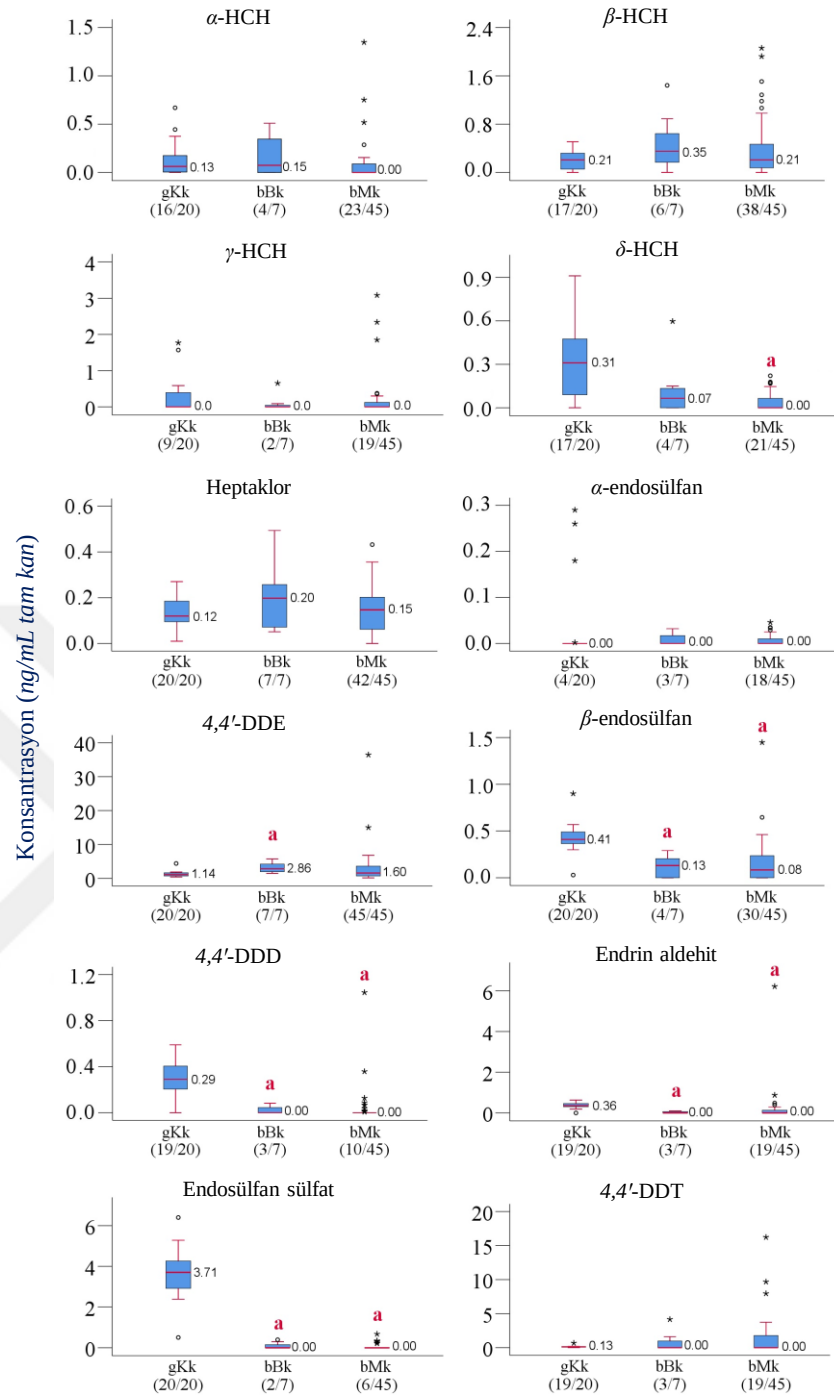
#### 4.3.1. Böbrek Grubu KOK Bulguları

##### 4.3.1.1. Böbrek Grubu Kan KOK Bulguları

Analitik geçerlendirme çalışmalarından elde edilen veriler ışığında tez çalışmasında yer alan gönüllü kontrol (n=20), böbrek benign tümör (n=7) ve böbrek malign tümör (n=45) grupları bireylerine ait tam kan örneklerinde KOK analizleri yapılmıştır. Tam kan örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevi, 5 adet indikatör PCB türevi, 10 adet dbPCB türevi ve 5 adet PBDE türevlerinin nitel ve nicel analizleri yapılmıştır.

##### 4.3.1.1.1. Böbrek Grubu Kan OCP Bulguları

‘4.3.1.1. Böbrek Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan bireylere ait tam kan örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevlerine ait bulgular **Şekil 34**’te sunulmuştur.



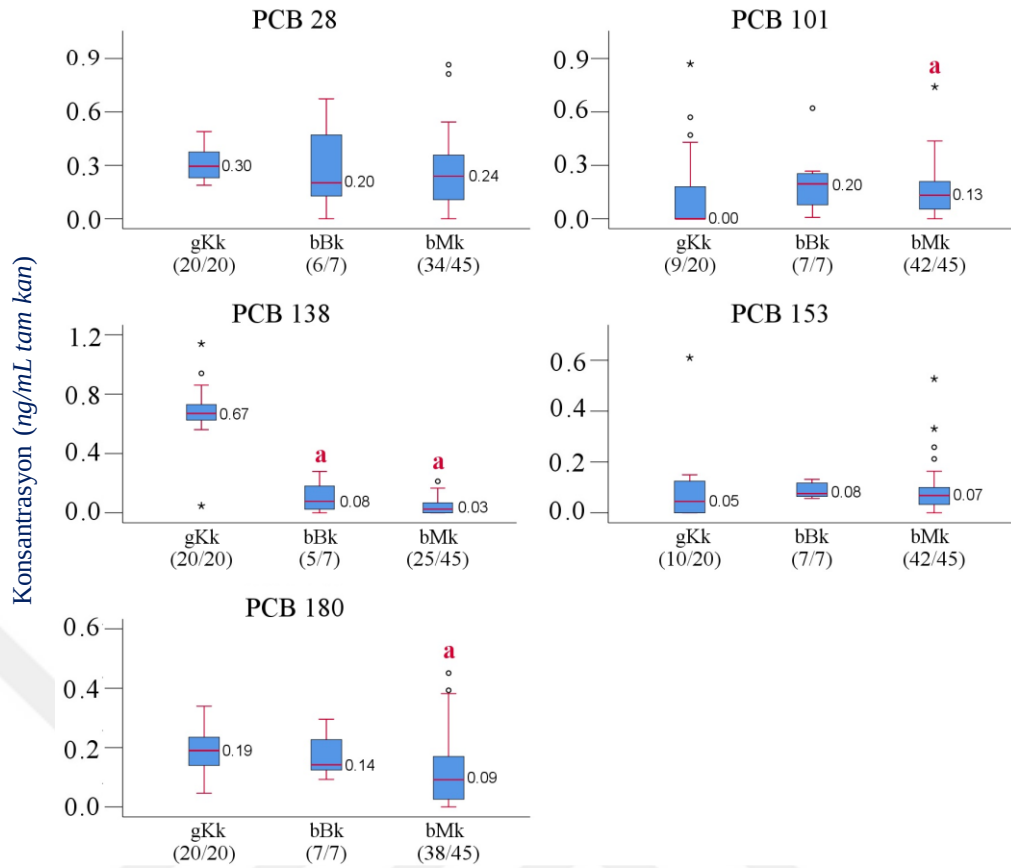
**Şekil 34.** Böbrek gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **OCP** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**gKk;** Gönüllü kontrol grubu kan örneklerini, **bBk;** böbrek grubu benign tümörlü grup kan örneklerini, **bMk;** böbrek grubu malign tümörlü grup kan örneklerini, **a;** kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **OCP** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları kan örneklerinde  $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH, heptaklor,  $\alpha$ -endosülfan ve 4,4'-DDT türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan  $\delta$ -HCH konsantrasyonu, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Benign grubu kan örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonu, gönüllü kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derece daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan  $\beta$ -endosülfan ve 4,4'-DDD, endrinaidehit ve endosülfan sülfat konsantrasyonları, hem benign tümör grubu hem de malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).

#### **4.3.1.1.2. Böbrek Grubu Kan PCB Bulguları**

'4.3.1.1. Böbrek Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan bireylere ait tam kan örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 5 adet indikatör PCB ve 10 adet dbPCB türevlerine ait bulgular **Şekil 35**'te ve **Şekil 36**'da sunulmuştur.

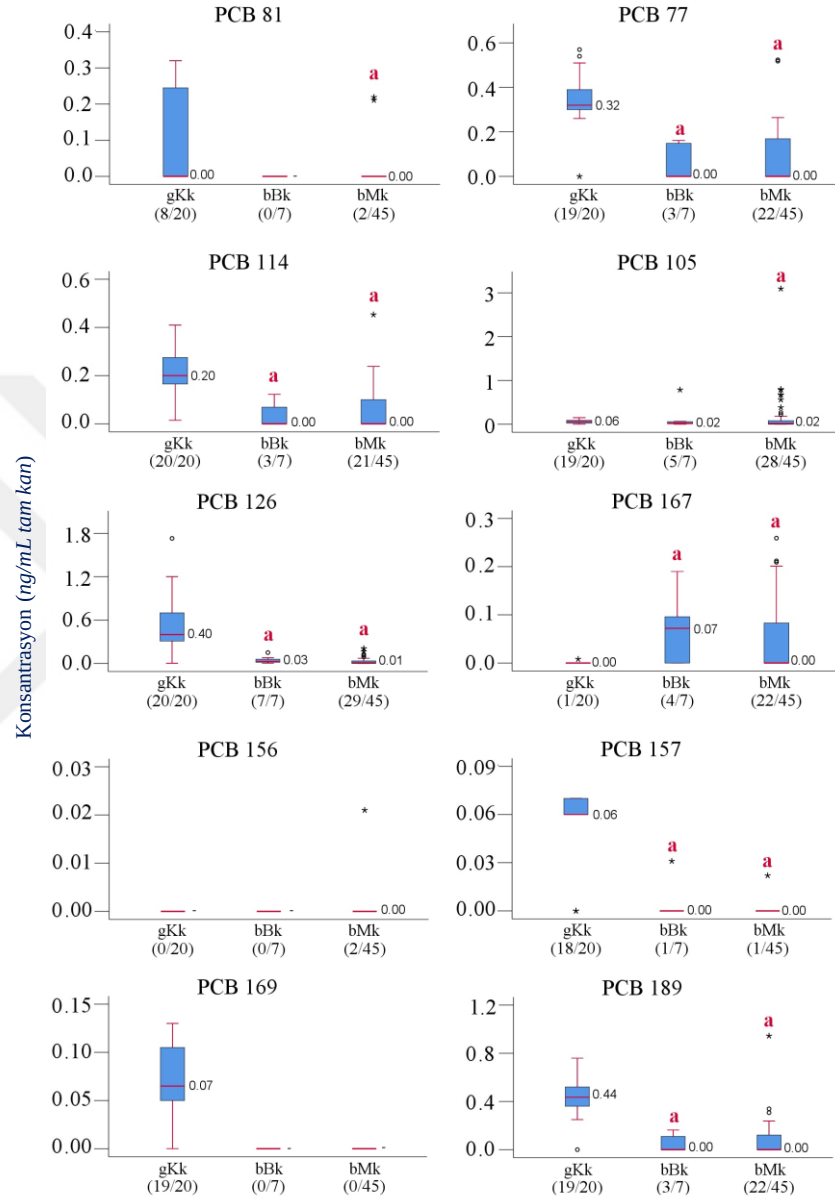


**Şekil 35.** Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **indikatör PCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**gKk;** Gönüllü kontrol grubu kan örneklerini, **bBk;** böbrek benign tümörlü grup kan örneklerini, **bMk;** böbrek malign tümörlü grup kan örneklerini, **a;** kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **indikatör PCB** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları kan örneklerinde PCB 28 ve PCB 153 türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan PCB 101 konsantrasyonu, gönüllü kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PCB 138 konsantrasyonu, hem benign hem de malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ), PCB 180

sadece malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ).



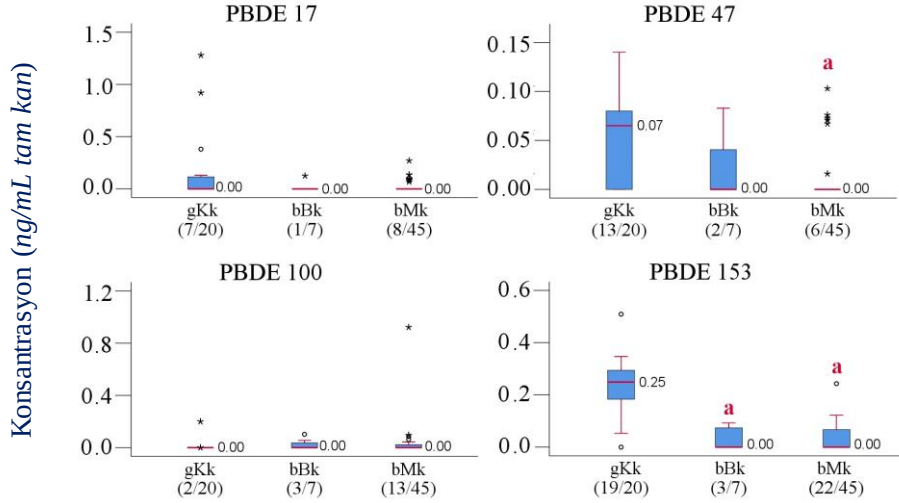
**Şekil 36.** Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **dbPCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/mL tam kan) grafikleri.

**gKk**; gönüllü kontrol grubu kan örneklerini, **bBk**; böbrek benign tümörlü grup kan örneklerini, **bMk**; böbrek malign tümörlü grup kan örneklerini, **a**; kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p<0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **dbPCB** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PCB 81 ve PCB 105 türevlerinin konsantrasyonları, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ), benign tümör grubu kan örneklerinin hiçbirinde PCB 81 saptanmamıştır. Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PCB 77, PCB 114, PCB 126, PCB 157 ve PCB 189 konsantrasyonları, hem benign tümör hem de malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Benign ve malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan PCB 167 konsantrasyonu, gönüllü kontrol grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). PCB 156 sadece malign tümör grubu kan örneklerinden 2 tanesinde saptanmışken, PCB 169 ise sadece gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda saptanmıştır.

#### **4.3.1.1.3. Böbrek Grubu Kan PBDE Bulguları**

‘4.3.1.1. Böbrek Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan bireylere ait tam kan örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 5 adet PBDE türevlerine ait bulgular **Şekil 37**’de sunulmuştur.



**Şekil 37.** Böbrek gönüllü kontrol, benign ve tümör grupları tam kan örneklerinde ölçülen **PBDE** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (*ng/mL tam kan*) grafikleri.

**gKk**; gönüllü kontrol grubu kan örneklerini, **bBk**; böbrek benign tümörlü grup kan örneklerini, **bMk**; böbrek malign tümörlü grup kan örneklerini, **a**; kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **PBDE** türevinin saptandığı kan örneği sayısının toplam analiz edilen kan örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları kan örneklerinde PBDE 17 ve PBDE 100 türevlerine ait çeşitli konsantrasyonlar saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PBDE 47 konsantrasyonu, malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). Gönüllü kontrol grubu kan örneklerinde saptanan PBDE 153 konsantrasyonu, hem benign tümör hem de malign tümör grubu kan örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.01$ ). PBDE 66 analizi yapılan kan örneklerinin hiçbirinde saptanmamıştır.

#### 4.3.1.2. Böbrek Grubu Doku KOK Bulguları

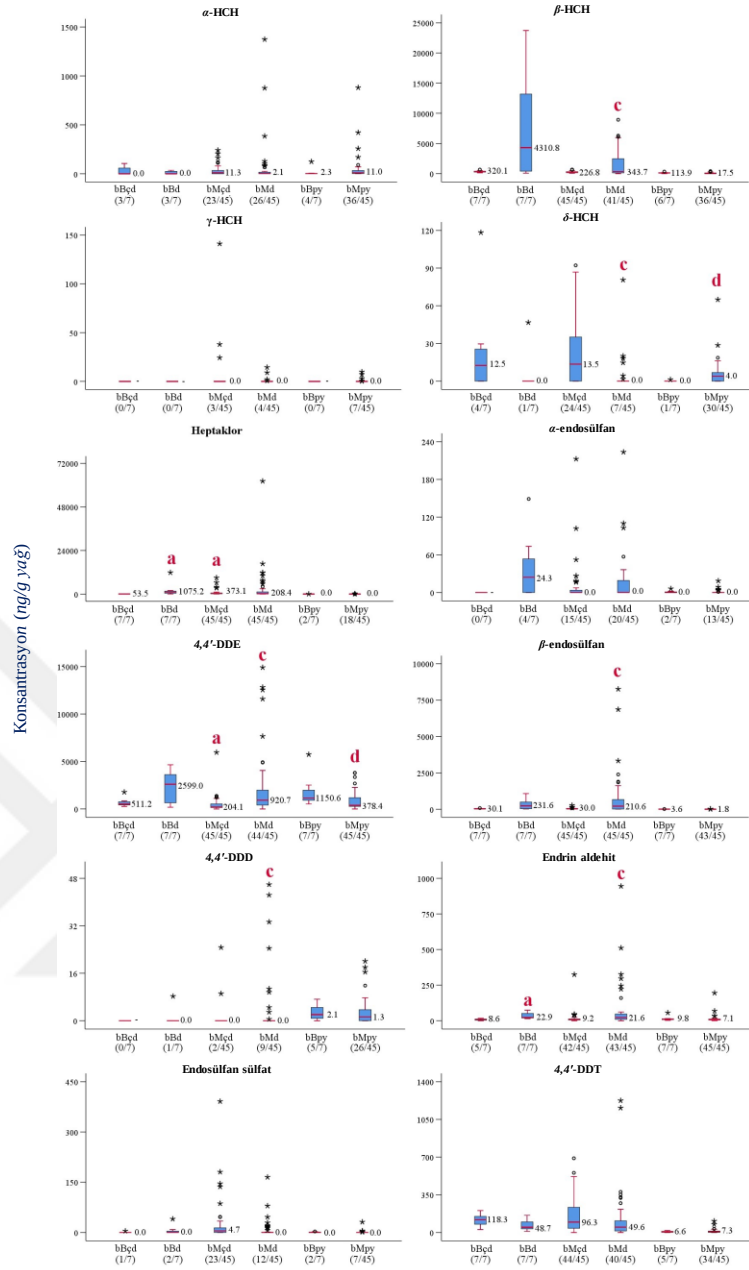
Böbrek benign ve malign tümör grubu çevre doku, tümör doku ve prerenal yağ doku örneklerinde '4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları' bölümünde açıklanan 12 adet

OCP, 5 adet indikatör PCB, 10 adet dbPCB ve 5 adet PBDE türevlerinin nitel ve nicel analizleri yapılmıştır.

#### **4.3.1.2.1. Böbrek Grubu Doku OCP Bulguları**

‘4.3.1.2. Böbrek Grubu Doku KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan insan doku örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 12 adet OCP türevlerine ait bulgular **Şekil 38**’de sunulmuştur.





**Şekil 38.** Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen **OCP** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (*ng/g yağ*) grafikleri.

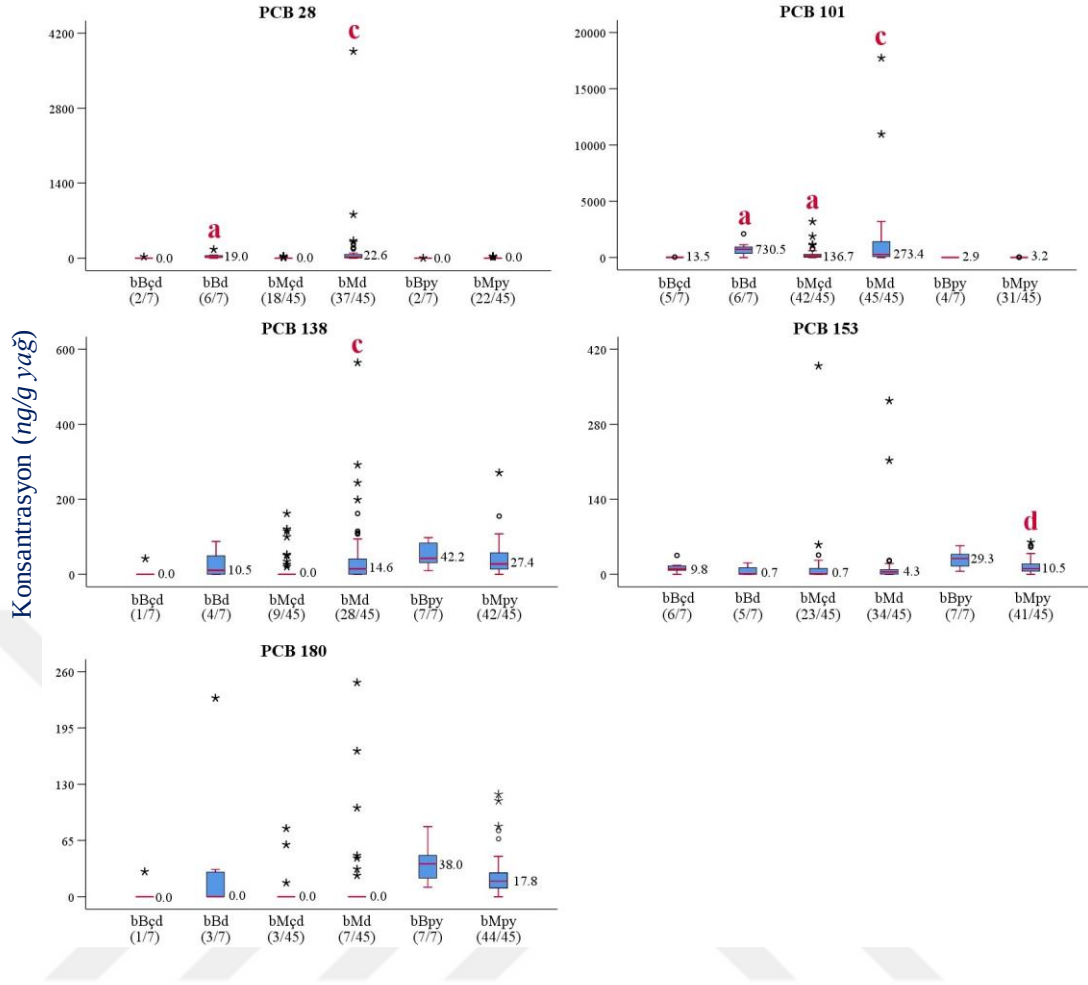
**bBçd:** böbrek grubu benign tümör çevre dokuyu, **bBd:** böbrek grubu benign tümör dokuyu, **bMçd:** böbrek grubu malign tümör çevre dokuyu, **bMd:** böbrek grubu malign tümör dokuyu, **bBpy:** böbrek grubu benign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **bMpy:** böbrek grubu malign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **a:** benign tümör çevre dokusuna kıyasla, **b:** benign tümör dokusuna kıyasla, **c:** malign tümör çevre dokusuna kıyasla ve **d:** benign grup prerenal yağ dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **OCP** türevinin saptandığı doku örneği sayısının toplam analiz edilen doku örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Doku örneklerinde (benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre, malign tümör, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda  $\alpha$ -HCH, endesülfansülfat ve 4,4'-DDT saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör doku örneklerinde saptanan  $\beta$ -HCH konsantrasyonu, malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ), diğer dokularda ise çeşitli konsantrasyonlarda  $\beta$ -HCH saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. OCP türevlerinden olan  $\gamma$ -HCH benign grubu dokularında (benign çevre doku, benign doku ve prerenal yağ) saptanmamıştır. Malign tümör grubu dokularında (malign tümör çevre, malign tümör doku ve prerenal yağ)  $\gamma$ -HCH türevi çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen malign çevre doku ile malign tümör doku arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan  $\delta$ -HCH konsantrasyonu, malign tümör doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ), ayrıca aynı türevin malign tümör grubu prerenal yağ örnekleri konsantrasyonu benign grubu prerenal yağ örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Benign doku ve malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan heptaklor konsantrasyonu, benign çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Malign tümör çevre doku ve malign tümör doku örneklerinde, benign grubu prerenal yağ ve malign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda heptaklor saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. OCP türevlerinden  $\alpha$ -endosülfan benign tümör çevre doku hariç diğer doku örneklerinde (benign tümör doku, malign tümör çevre doku, malign tümör doku, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör çevre doku ve malign tümör doku örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonu, malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla,  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Benign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonu, malign tümör grubu prerenal yağ örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Malign tümör doku örneklerinde saptanan  $\beta$ -endosülfan konsantrasyonu, malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ), fakat benign grubu tüm doku örneklerinde (benign tümör çevre doku, benign tümör doku ve prerenal yağ) ve malign

tümör grubu prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda  $\beta$ -endosülfan saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Malign tümör doku örneklerinde saptanan 4,4'-DDD konsantrasyonu, malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.01$ ). Benign tümör çevre doku örneklerinin hiçbirinde 4,4'-DDD saptanmamışken, benign tümör doku örneklerinin ise sadece birinde saptanmıştır. Hem benign tümör grubu hem de malign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda 4,4'-DDD saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Benign tümör doku örneklerinde saptanan endrin aldehit konsantrasyonu, benign tümör çevre doku örneklerine kıyasla ve malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan endrin aldehit konsantrasyonu ise malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Hem benign tümör grubu hem de malign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda endrin aldehit saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

#### **4.3.1.2.2. Böbrek Grubu Doku PCB Bulguları**

‘4.3.1.2. Böbrek Grubu Doku KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan insan doku örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 5 adet indikatör PCB ve 10 adet dbPCB türevlerine ait bulgular **Şekil 39**’da ve **Şekil 40**’da sunulmuştur.

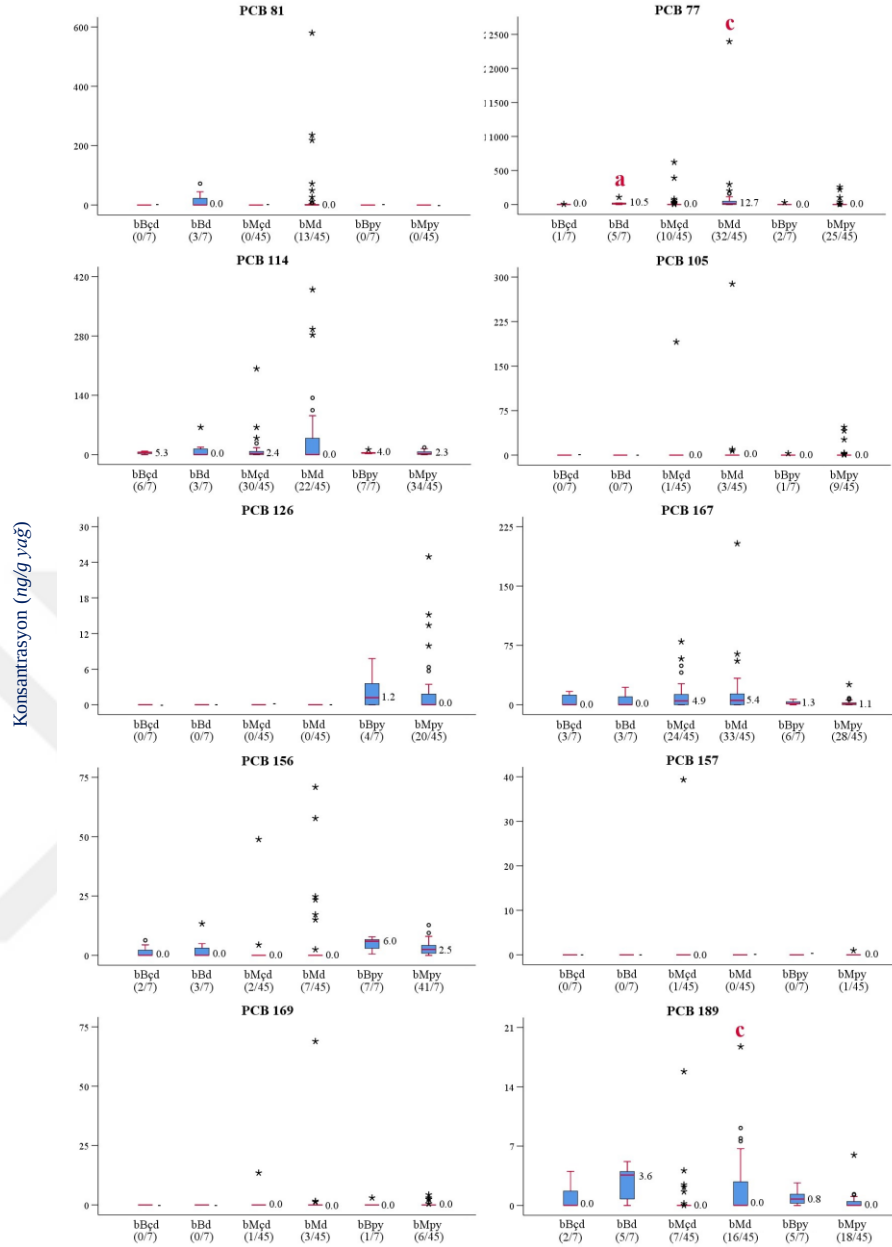


**Şekil 39.** Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen **indikatör PCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/g yağ) grafikleri.

**bBçd:** böbrek grubu benign tümör çevre dokuyu, **bBd:** böbrek grubu benign tümör dokuyu, **bMçd:** böbrek grubu malign tümör çevre dokuyu, **bMd:** böbrek grubu malign tümör dokuyu, **bBpy:** böbrek grubu benign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **bMpy:** böbrek grubu malign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **a:** benign tümör çevre dokusuna kıyasla, **b:** benign tümör dokusuna kıyasla, **c:** malign tümör çevre dokusuna kıyasla ve **d:** benign grup prerenal yağ dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **indikatör PCB** türevinin saptandığı doku örneği sayısının toplam analiz edilen doku örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Benign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 28 konsantrasyonu, benign tümör çevre doku örneklerine kıyasla ve malign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 28 konsantrasyonu ise malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı dercede daha

yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 28 saptanmasına rağmen, benign tümör ve malign tümör grupları arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör doku ve malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan PCB 101 konsantrasyonu, benign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 101 saptanmasına rağmen, benign tümör ve malign tümör grupları arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 138 konsantrasyonu, malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Benign tümör ve benign tümör çevre doku ile benign tümör grubu ve malign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 138 saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör çevre doku, benign tümör dokusu, malign tümör çevre doku ve malign tümör dokusu örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 153 saptanmasına rağmen, gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör grubu prerenal yağ örneklerinde saptanan PCB 153 konsantrasyonu, malign tümör grubu prerenal yağ örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Böbrek grubu doku örneklerinde (benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre, malign tümör, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda PCB 180 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.



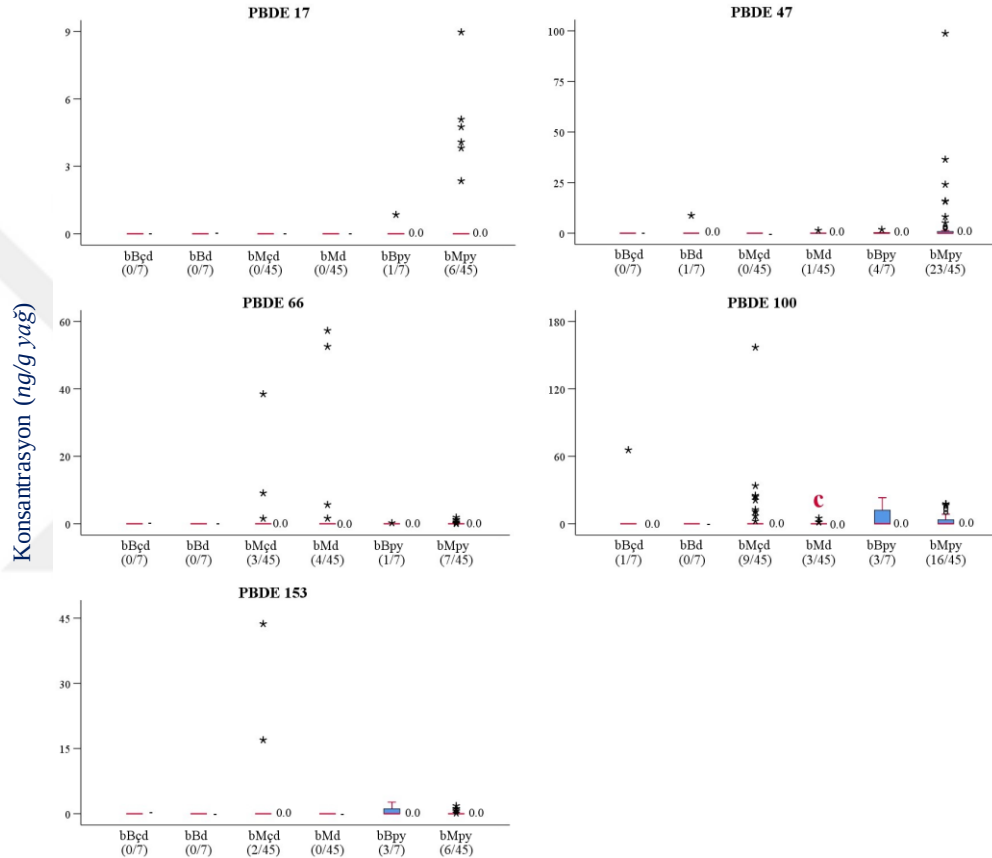
**Şekil 40.** Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen **dbPCB** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (*ng/g yağ*) grafikleri.

**bBcd:** böbrek grubu benign tümör çevre dokuyu, **bBd:** böbrek grubu benign tümör dokuyu, **bMcd:** böbrek grubu malign tümör çevre dokuyu, **bMd:** böbrek grubu malign tümör dokuyu, **bBpy:** böbrek grubu benign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **bMpy:** böbrek grubu malign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **a:** benign tümör çevre dokusuna kıyasla, **b:** benign tümör dokusuna kıyasla, **c:** malign tümör çevre dokusuna kıyasla ve **d:** benign grup prerenal yağ dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **dbPCB** türevinin saptandığı doku örneği sayısının toplam analiz edilen doku örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Benign tümör ve malign tümör doku örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 81 saptanmasına rağmen, benign tümör ve malign tümör grupları arasında istatistiki fark saptanmamıştır, diğer doku örneklerinde (benign tümör çevre doku, malign tümör çevre doku, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) ise PCB 81 saptanmamıştır. Benign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 77 konsantrasyonu, benign tümör çevre doku örneklerine kıyasla ve malign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 77 konsantrasyonu ise malign tümör çevre doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Doku örneklerinde (benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre, malign tümör, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda PCB 114, PCB 167 ve PCB 156 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör doku ve benign tümör çevre doku örneklerinin hiçbirinde PCB 105 saptanmamışken, malign tümör doku ile malign tümör çevre doku, prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 105 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör, benign tümör çevre, malign tümör ve malign tümör çevre doku örneklerinin hiçbirinde PCB 126 saptanmamışken, prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PCB 126 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. dbPCB türevi olan PCB 157 sadece birer adet malign tümör çevre ve malign tümör grubu prerenal yağ örneğinde saptanmıştır. Benign tümör çevre ve benign tümör doku örneklerinin hiçbirinde PCB 169 saptanmamışken, diğer doku örneklerinde (malign tümör çevre, malign tümör, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda PCB 169 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Malign tümör doku örneklerinde saptanan PCB 189 konsantrasyonu, malign tümör çevre örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ), diğer doku örneklerinde (benign tümör çevre, benign tümör, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) çeşitli konsantrasyonlarda PCB 189 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### 4.3.1.2.3. Böbrek Grubu Doku PBDE Bulguları

‘4.3.1.2. Böbrek Grubu Doku KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan bireylere ait doku örneklerinde ‘4.2.1.1. Mide Grubu Kan KOK Bulguları’ bölümünde açıklanan 5 adet PBDE türevlerine ait bulgular **Şekil 41**’de sunulmuştur.



**Şekil 41.** Böbrek benign tümör ve çevre doku, malign tümör ve çevre doku ve her iki grubun prerenal yağ örneklerinde ölçülen **PBDE** türevlerine ait box-plot konsantrasyon (ng/g yağ) grafikleri.

**bBçd:** böbrek grubu benign tümör çevre dokuyu, **bBd:** böbrek grubu benign tümör dokuyu, **bMçd:** böbrek grubu malign tümör çevre dokuyu, **bMd:** böbrek grubu malign tümör dokuyu, **bBpy:** böbrek grubu benign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **bMpy:** böbrek grubu malign tümör grup prerenal yağ dokusunu, **a:** benign tümör çevre dokusuna kıyasla, **b:** benign tümör dokusuna kıyasla, **c:** malign tümör çevre dokusuna kıyasla ve **d:** benign grup prerenal yağ dokusuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili **PBDE** türevinin saptandığı doku örneği sayısının toplam analiz edilen doku örneği sayısına oranı ve sütunların sağ taraflarında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Benign tümör, benign tümör çevre, malign tümör ve malign tümör çevre doku örneklerinin hiçbirinde PBDE 17 saptanmamışken, prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PBDE 17 saptanmış, fakat gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör çevre ve malign tümör çevre doku örneklerinin hiçbirinde PBDE 47 saptanmamışken, benign tümör ve malign tümör doku örneklerinden sadece birer adet dokuda PBDE 47 saptanmıştır. Prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PBDE 47 saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. PBDE 66, benign tümör çevre ve benign tümör dokuların hiçbirinde saptanmamıştır. Malign tümör çevre ile malign tümör dokuda ve prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PBDE 66 saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Benign tümör doku haricindeki tüm dokularda (benign tümör çevre, malign tümör çevre, malign tümör doku, benign ve malign tümör grupları prerenal yağ) PBDE 100 çeşitli konsantrasyonlarda saptanmıştır. Malign tümör çevre doku örnekleri PBDE 100 konsantrasyonu, malign tümör doku örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Benign tümör çevre, benign tümör ve malign tümör doku örneklerinde PBDE 153 saptanmamışken, malign tümör çevre doku örneklerinden ikisinde saptanmıştır. Prerenal yağ örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda PBDE 153 saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### **4.3.1.3. Böbrek Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

##### **4.3.1.3.1. Benign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

Benign tümör grubu tam kan, tümör çevre doku, benign tümör doku ve prerenal yağ örneklerinde saptanan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek amacıyla dokular arası çapraz korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 26**'da tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 42**'de ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Kan örneklerinde saptanan  $\delta$ -HCH konsantrasyonları ile benign tümör çevre doku örneklerindeki konsantrasyonları arasında yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı

negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.769$  ve  $p<0.05$ ), bununla birlikte endrin aldehit ve PCB 153 türevleri kan konsantrasyonları ile benign tümör çevre doku konsantrasyonları arasında sırasıyla yüksek ve çok yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.875$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.964$  ve  $p<0.01$ ).  $\alpha$ -endosülfan ve PCB 167 türevlerine ait kan örneklerindeki konsantrasyonları ile benign tümör doku örneklerinde saptanan konsantrasyonları arasında yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.859$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.859$  ve  $p<0.01$ ). Benign tümör çevre doku örneklerinde saptanan  $\alpha$ -HCH konsantrasyonu ile benign tümör doku örneklerindeki konsantrasyonları arasında çok yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=1$  ve  $p<0.01$ ). Benign tümör çevre doku örneklerinde saptanan heptaklor konsantrasyonu ile prerenal yağ örneklerindeki konsantrasyonları arasında yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.757$  ve  $p<0.05$ ).

**Tablo 26.** Böbrek benign tümör grubunda benign tümör çevre dokusu, benign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analizi sonuçları.

r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

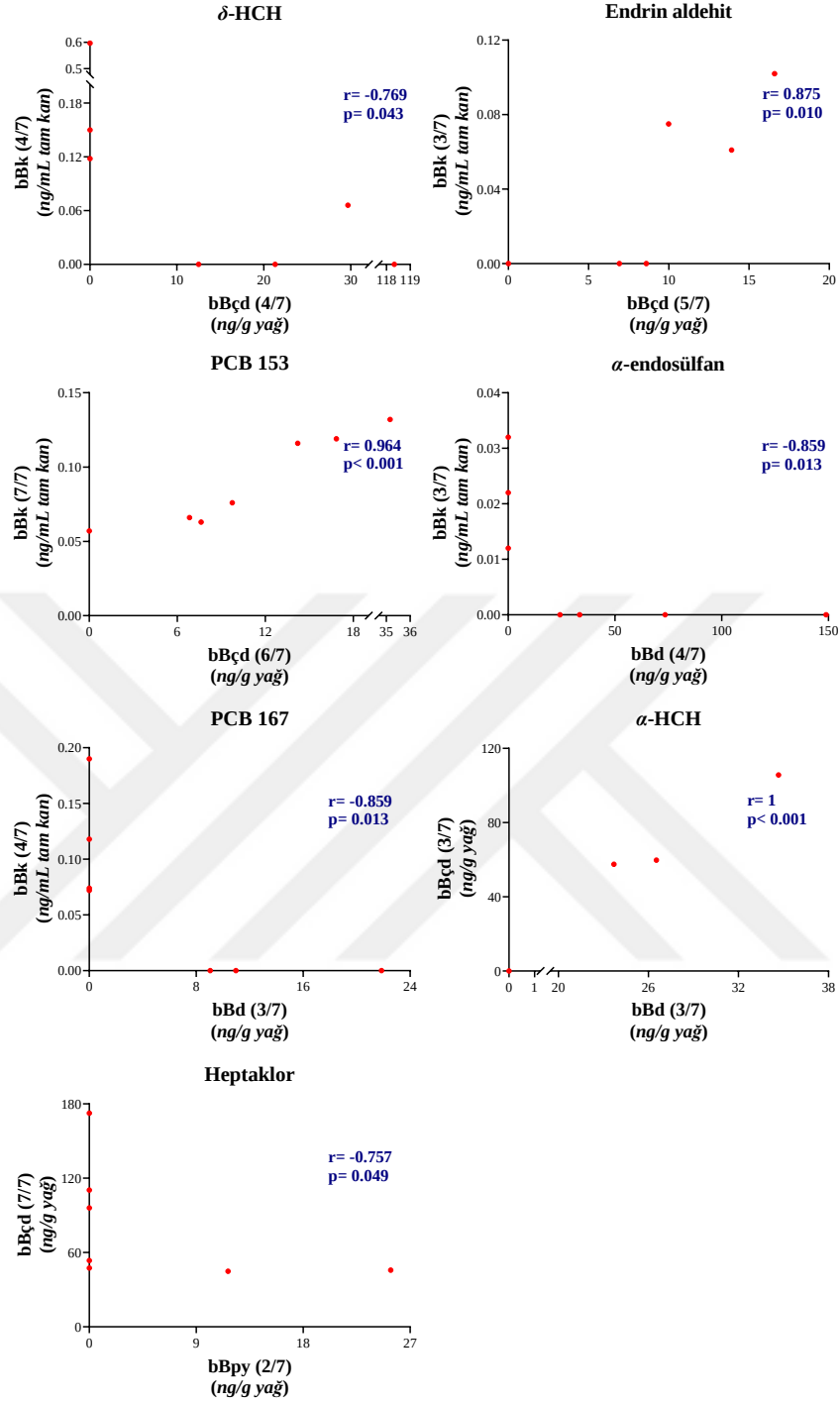
| KOK Türü             | Böbrek Benign Grup Tam Kan & Benign Tümör Çevre Doku |       |                               | Böbrek Benign Grup Tam Kan & Benign Tümör Dokusu |       |                               | Böbrek Benign Grup Tam Kan & Benign Tümör Prerenal Yağ |       |                               |
|----------------------|------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------------------------|-------|-------------------------------|--------------------------------------------------------|-------|-------------------------------|
|                      | r                                                    | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r                                                | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r                                                      | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | 0.450                                                | 0.311 | 4/7-3/7                       | 0.400                                            | 0.311 | 4/7-3/7                       | -0.500                                                 | 0.253 | 4/7-4/7                       |
| $\beta$ -HCH         | 0.643                                                | 0.119 | 6/7-7/7                       | 0.107                                            | 0.819 | 6/7-7/7                       | 0.429                                                  | 0.337 | 6/7-6/7                       |
| $\gamma$ -HCH        |                                                      |       | 2/7-0/7                       |                                                  |       | 2/7-0/7                       |                                                        |       | 2/7-0/7                       |
| $\delta$ -HCH        | -0.769                                               | 0.043 | 4/7-4/7                       | 0.000                                            | 1.000 | 4/7-1/7                       | 0.424                                                  | 0.344 | 4/7-1/7                       |
| Heptaklor            | -0.179                                               | 0.702 | 7/7-7/7                       | 0.321                                            | 0.482 | 7/7-7/7                       | -0.134                                                 | 0.775 | 7/7-2/7                       |
| $\alpha$ -endosülfan |                                                      |       | 3/7-0/7                       | -0.859                                           | 0.013 | 3/7-4/7                       | 0.369                                                  | 0.416 | 3/7-2/7                       |
| 4,4'-DDE             | 0.429                                                | 0.337 | 7/7-7/7                       | 0.393                                            | 0.383 | 7/7-7/7                       | 0.607                                                  | 0.148 | 7/7-7/7                       |
| $\beta$ -endosülfan  | 0.704                                                | 0.077 | 4/7-7/7                       | -0.630                                           | 0.129 | 4/7-7/7                       | -0.371                                                 | 0.413 | 4/7-7/7                       |
| 4,4'-DDD             |                                                      |       | 3/7-0/7                       | -0.338                                           | 0.459 | 3/7-1/7                       | -0.129                                                 | 0.782 | 3/7-5/7                       |

| Endrin aldehit    | 0.875                                         | 0.010   | 3/7-5/7                       | 0.039                                  | 0.933 | 3/7-7/7                       | 0.315                              | 0.491 | 3/7-7/7                       |
|-------------------|-----------------------------------------------|---------|-------------------------------|----------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------------|-------|-------------------------------|
| Endosülfan sülfat | 0.509                                         | 0.243   | 2/7-1/7                       | -0.389                                 | 0.389 | 2/7-2/7                       | 0.500                              | 0.253 | 2/7-2/7                       |
| 4,4'-DDT          | -0.158                                        | 0.736   | 3/7-7/7                       | 0.158                                  | 0.736 | 3/7-7/7                       | -0.239                             | 0.606 | 3/7-5/7                       |
| PCB 28            | 0.089                                         | 0.849   | 6/7-2/7                       | -0.036                                 | 0.939 | 6/7-6/7                       | 0.579                              | 0.173 | 6/7-2/7                       |
| PCB 101           | -0.487                                        | 0.268   | 7/7-5/7                       | 0.393                                  | 0.383 | 7/7-6/7                       | 0.334                              | 0.465 | 7/7-4/7                       |
| PCB 138           | 0.618                                         | 0.139   | 5/7-1/7                       | 0.524                                  | 0.228 | 5/7-4/7                       | 0.180                              | 0.699 | 5/7-7/7                       |
| PCB 153           | 0.964                                         | p<0.001 | 7/7-6/7                       | -0.342                                 | 0.452 | 7/7-5/7                       | 0.464                              | 0.294 | 7/7-7/7                       |
| PCB 180           | 0.204                                         | 0.661   | 7/7-1/7                       | 0.315                                  | 0.491 | 7/7-3/7                       | 0.321                              | 0.482 | 7/7-7/7                       |
| PCB 81            |                                               |         | 0/7-0/7                       |                                        |       | 0/7-3/7                       |                                    |       | 0/7-0/7                       |
| PCB 77            | -0.338                                        | 0.459   | 3/7-1/7                       | 0.291                                  | 0.527 | 3/7-5/7                       | 0.147                              | 0.752 | 3/7-2/7                       |
| PCB 114           | -0.394                                        | 0.382   | 3/7-6/7                       | -0.413                                 | 0.357 | 3/7-3/7                       | -0.315                             | 0.491 | 3/7-7/7                       |
| PCB 105           |                                               |         | 5/7-0/7                       |                                        |       | 5/7-0/7                       |                                    |       | 5/7-1/7                       |
| PCB 126           |                                               |         | 7/7-0/7                       |                                        |       | 7/7-0/7                       | -0.296                             | 0.518 | 7/7-4/7                       |
| PCB 167           | -0.573                                        | 0.179   | 4/7-3/7                       | -0.859                                 | 0.013 | 4/7-3/7                       | 0.593                              | 0.161 | 4/7-6/7                       |
| PCB 156           |                                               |         | 0/7-2/7                       |                                        |       | 0/7-3/7                       |                                    |       | 0/7-7/7                       |
| PCB 157           |                                               |         | 1/7-0/7                       |                                        |       | 1/7-0/7                       |                                    |       | 1/7-0/7                       |
| PCB 169           |                                               |         | 0/7-0/7                       |                                        |       | 0/7-0/7                       |                                    |       | 0/7-1/7                       |
| PCB 189           | 0.172                                         | 0.712   | 3/7-2/7                       | 0.783                                  | 0.038 | 3/7-5/7                       | -0.278                             | 0.546 | 3/7-5/7                       |
| PBDE 17           |                                               |         | 1/7-0/7                       |                                        |       | 1/7-0/7                       | -0.167                             | 0.721 | 1/7-1/7                       |
| PBDE 47           |                                               |         | 2/7-0/7                       | -0.255                                 | 0.582 | 2/7-1/7                       | 0.139                              | 0.767 | 2/7-4/7                       |
| PBDE 66           |                                               |         | 0/7-0/7                       |                                        |       | 0/7-0/7                       |                                    |       | 0/7-1/7                       |
| PBDE 100          | 0.225                                         | 0.627   | 3/7-1/7                       |                                        |       | 3/7-0/7                       | -0.152                             | 0.745 | 3/7-3/7                       |
| PBDE 153          |                                               |         | 3/7-0/7                       |                                        |       | 3/7-0/7                       | 0.272                              | 0.556 | 3/7-3/7                       |
|                   |                                               |         |                               |                                        |       |                               |                                    |       |                               |
| KOK Türü          | Benign Tümör Çevre Doku & Benign Tümör Dokusu |         |                               | Benign Tümör Çevre Doku & Prerenal Yağ |       |                               | Benign Tümör Dokusu & Prerenal Yağ |       |                               |
|                   | r                                             | p       | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r                                      | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r                                  | p     | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH     | 1.000                                         | p<0.001 | 3/7-3/7                       | -0.552                                 | 0.199 | 3/7-4/7                       | -0.552                             | 0.199 | 3/7-4/7                       |
| $\beta$ -HCH      | -0.204 <sup>1</sup>                           | 0.661   | 7/7-7/7                       | 0.036                                  | 0.939 | 7/7-6/7                       | 0.071                              | 0.879 | 7/7-6/7                       |
| $\gamma$ -HCH     |                                               |         | 0/7-0/7                       |                                        |       | 0/7-0/7                       |                                    |       | 0/7-0/7                       |
| $\delta$ -HCH     | 0.424                                         | 0.344   | 4/7-1/7                       | -0.424                                 | 0.344 | 4/7-1/7                       | -0.167                             | 0.721 | 1/7-1/7                       |
| Heptaklor         | 0.643                                         | 0.119   | 7/7-7/7                       | -0.757                                 | 0.049 | 7/7-2/7                       | -0.535                             | 0.216 | 7/7-2/7                       |

|                      |                     |       |         |        |       |         |        |       |         |
|----------------------|---------------------|-------|---------|--------|-------|---------|--------|-------|---------|
| $\alpha$ -endosülfan |                     |       | 0/7-4/7 |        |       | 0/7-2/7 | 0.046  | 0.922 | 4/7-2/7 |
| 4,4'-DDE             | 0.643               | 0.119 | 7/7-7/7 | 0.536  | 0.215 | 7/7-7/7 | 0.536  | 0.215 | 7/7-7/7 |
| $\beta$ -endosülfan  | -0.554 <sup>1</sup> | 0.197 | 7/7-7/7 | 0.179  | 0.702 | 7/7-7/7 | -0.214 | 0.645 | 7/7-7/7 |
| 4,4'-DDD             |                     |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-5/7 | -0.515 | 0.237 | 1/7-5/7 |
| Endrin aldehit       | -0.704 <sup>1</sup> | 0.078 | 5/7-7/7 | 0.703  | 0.078 | 5/7-7/7 | -0.714 | 0.071 | 7/7-7/7 |
| Endosülfan sülfat    | -0.255              | 0.582 | 1/7-2/7 | -0.255 | 0.582 | 1/7-2/7 | -0.389 | 0.389 | 2/7-2/7 |
| 4,4'-DDT             | -0.629 <sup>1</sup> | 0.13  | 7/7-7/7 | 0.721  | 0.068 | 7/7-5/7 | -0.685 | 0.090 | 7/7-5/7 |
| PCB 28               | -0.045              | 0.924 | 2/7-6/7 | -0.389 | 0.389 | 2/7-2/7 | -0.178 | 0.702 | 6/7-2/7 |
| PCB 101              | -0.172 <sup>1</sup> | 0.761 | 5/7-6/7 | -0.524 | 0.228 | 5/7-4/7 | -0.334 | 0.465 | 6/7-4/7 |
| PCB 138              | 0.212               | 0.648 | 1/7-4/7 | 0.408  | 0.363 | 1/7-7/7 | -0.148 | 0.751 | 4/7-7/7 |
| PCB 153              | -0.198              | 0.670 | 6/7-5/7 | 0.357  | 0.432 | 6/7-7/7 | -0.541 | 0.210 | 5/7-7/7 |
| PCB 180              | 0.225               | 0.627 | 1/7-3/7 | 0.408  | 0.363 | 1/7-7/7 | 0.099  | 0.834 | 3/7-7/7 |
| PCB 81               |                     |       | 0/7-3/7 |        |       | 0/7-0/7 |        |       | 3/7-0/7 |
| PCB 77               | -0.520              | 0.232 | 1/7-5/7 | -0.255 | 0.582 | 1/7-2/7 | -0.159 | 0.734 | 5/7-2/7 |
| PCB 114              | -0.433              | 0.331 | 6/7-3/7 | -0.286 | 0.535 | 6/7-7/7 | 0.256  | 0.579 | 3/7-7/7 |
| PCB 105              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-1/7 |
| PCB 126              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-4/7 |        |       | 0/7-4/7 |
| PCB 167              | 0.576               | 0.176 | 3/7-3/7 | -0.315 | 0.491 | 3/7-6/7 | -0.493 | 0.261 | 3/7-6/7 |
| PCB 156              | -0.147              | 0.752 | 2/7-3/7 | 0.045  | 0.924 | 2/7-7/7 | 0.158  | 0.736 | 3/7-7/7 |
| PCB 157              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-0/7 |
| PCB 169              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-1/7 |
| PCB 189              | 0.272               | 0.555 | 2/7-5/7 | 0.405  | 0.368 | 2/7-5/7 | -0.413 | 0.357 | 5/7-5/7 |
| PBDE 17              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-1/7 |
| PBDE 47              |                     |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-4/7 | -0.424 | 0.344 | 1/7-4/7 |
| PBDE 66              |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-1/7 |        |       | 0/7-1/7 |
| PBDE 100             |                     |       | 1/7-0/7 | -0.338 | 0.459 | 1/7-3/7 |        |       | 0/7-3/7 |
| PBDE 153             |                     |       | 0/7-0/7 |        |       | 0/7-3/7 |        |       | 0/7-3/7 |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım gösterdiğinden dolayı parametrik olan Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Diğer tüm veriler ise normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.



**Şekil 42.** Böbrek benign tümör grubu kan, benign tümör çevre dokusu, benign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin birbirleriyle olan çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri.

**bBk**; böbrek grubu benign tümör grup kan örneklerini, **bBcd**; böbrek grubu benign tümör grup benign tümör çevre dokuyu, **bBd**; böbrek grubu benign grup benign dokuyu, **bBpy**; böbrek grubu benign tümör grup prerenal yağ dokusunu ifade etmektedir.

Kan ve benign tümör çevre doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmışken, 1 adet OCP ve 1 adet indikatör PCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmıştır. Kan ve benign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmışken, hiçbir KOK türevine ait anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmamıştır. Benign tümör çevre ve benign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden sadece 1 adet OCP türevinde anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmışken, hiçbir KOK türevine ait anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Benign tümör çevre doku ve prerenal yağ verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden sadece 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmışken, hiçbir KOK türevine ait anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmamıştır.

#### **4.3.1.3.2. Böbrek Malign Tümör Grubu Kan ve Doku KOK Konsantrasyonları Çapraz Korelasyon Bulguları**

Malign tümör grubu tam kan, malign tümör çevre doku, malign tümör doku ve prerenal yağ örneklerinde saptanan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek amacıyla dokular arası çapraz korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 27**'de tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 43**'te ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Kan örneklerinde saptanan OCP türevlerinden  $\alpha$ -HCH,  $\gamma$ -HCH, 4,4'-DDE ve endrin aldehit, indikatör PCB türevlerinden PCB 153 ve dbPCB türevlerinden PCB 77 konsantrasyonları ile malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla yüksek, zayıf, yüksek, orta, yüksek ve zayıf düzeylerde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.671$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.394$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.609$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.502$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.634$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.369$  ve  $p<0.05$ ). Fakat kan örneklerinde saptanan dbPCB türevlerinden PCB 167 konsantrasyonu ile malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan konsantrasyonu arasında orta düzeylerde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.426$  ve  $p<0.01$ ). Kan örneklerinde saptanan OCP türevlerinden  $\alpha$ -HCH, heptaklor ve 4,4'-DDE, dbPCB türevlerinden ise sadece PCB 189 konsantrasyonları ile PBDE

türevlerinden ise sadece PBDE 47 konsantrasyonları ile malign tümör doku örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla orta, zayıf, orta, zayıf ve orta düzeylerde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.508$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.322$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.510$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.373$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.489$  ve  $p<0.01$ ). Kan örneklerinde saptanan OCP türevlerinden sadece  $\beta$ -endosülfan, dbPCB türevlerinden ise PCB 180, PCB 77, PCB 114 ve PCB 167 konsantrasyonları ile malign tümör doku örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla yüksek, zayıf, zayıf, orta ve orta düzeylerde anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.659$  ve  $p<0.01$ ,  $r=-0.297$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.355$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.592$  ve  $p<0.01$ ,  $r=-0.422$  ve  $p<0.01$ ). Kan örneklerinde saptanan OCP türevlerinden 4,4'-DDE ve endrin aldehit, indikatör PCB türevlerinden PCB 153 konsantrasyonları ile prerenal yağ örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla yüksek, orta ve zayıf düzeylerde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.624$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.514$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.328$  ve  $p<0.05$ ). Kan örneklerinde saptanan OCP türevlerinden sadece  $\alpha$ -HCH, dbPCB türevlerinden PCB 114 ve PCB 105 konsantrasyonları ile prerenal yağ örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla zayıf, yüksek ve orta düzeylerde anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=-0.295$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.738$  ve  $p<0.01$ ,  $r=-0.431$  ve  $p<0.01$ ). Malign tümör çevre doku örneklerinde saptanan OCP türevlerinden sadece  $\alpha$ -HCH, dbPCB türevlerinden PCB 167 ve PCB 189 konsantrasyonları ile aynı türevlerin malign tümör doku örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla yüksek, orta ve zayıf düzeylerde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.618$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.548$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.296$  ve  $p<0.05$ ). Malign tümör çevre ile malign tümör doku örnekleri KOK türevlerinin konsantrasyonları aralarında negatif korelasyon saptanmamıştır. Malign tümör doku örneklerinde saptanan OCP türevlerinden sadece 4,4'-DDE, dbPCB türevlerinden sadece PCB 114 ve PBDE türevlerinden sadece PBDE 66 konsantrasyonları ile prerenal yağ örneklerinde saptanan konsantrasyonları aralarında sırasıyla zayıf, orta ve zayıf düzeylerde anlamlı pozitif korelasyonlar saptanmıştır (sırasıyla  $r=0.351$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.554$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.304$  ve  $p<0.05$ ). Malign tümör doku örneklerinde saptanan OCP türevlerinden sadece  $\beta$ -endosülfan türevi konsantrasyonu ile prerenal yağ örneklerinde saptanan konsantrasyonu arasında zayıf düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır ( $r=-0.322$  ve  $p<0.05$ ).

**Tablo 27.** Böbrek malign tümör grubunda malign tümör çevre dokusu, malign tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeylerinin kan KOK düzeyleri ile ve birbirleriyle çapraz korelasyon analizi sonuçları.

r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

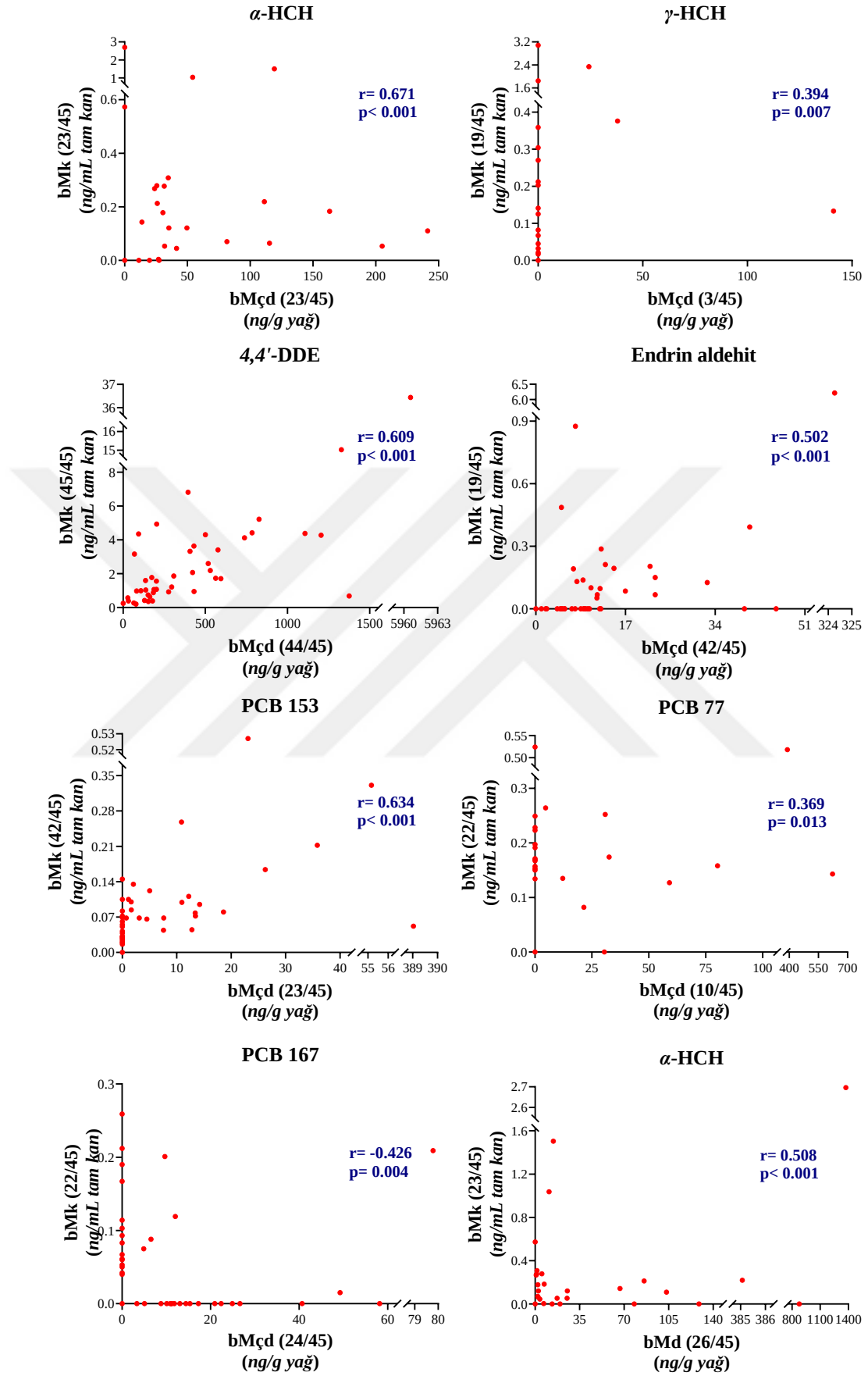
| KOK Türü             | Böbrek Malign Tümör Grubu<br>Tam Kan<br>&<br>Böbrek Malign Tümör Çevre<br>Dokusu |                   |                                     | Böbrek Malign Tümör Grubu<br>Tam Kan<br>&<br>Böbrek Malign Tümör<br>Dokusu |                   |                                     | Böbrek Malign Tümör Grubu<br>Tam Kan<br>&<br>Böbrek Malign Tümör Grubu<br>Prerenal Yağ |                   |                                     |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
|                      | r <sup>1</sup>                                                                   | p                 | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                                             | p                 | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                                                         | p                 | Ölçülen<br>/<br>Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | 0.671                                                                            | <b>p&lt;0.001</b> | 23/45-23/45                         | 0.508                                                                      | <b>p&lt;0.001</b> | 23/45-26/45                         | -0.295                                                                                 | <b>0.0495</b>     | 23/45-36/45                         |
| $\beta$ -HCH         | 0.192                                                                            | 0.206             | 38/45-45/45                         | 0.038                                                                      | 0.804             | 38/45-41/45                         | 0.088                                                                                  | 0.563             | 38/45-36/45                         |
| $\gamma$ -HCH        | 0.394                                                                            | <b>0.007</b>      | 19/45-3/45                          | -0.254                                                                     | 0.092             | 19/45-4/45                          | -0.104                                                                                 | 0.498             | 19/45-7/45                          |
| $\delta$ -HCH        | 0.067                                                                            | 0.660             | 21/45-24/45                         | 0.263                                                                      | 0.081             | 21/45-7/45                          | -0.105                                                                                 | 0.491             | 21/45-30/45                         |
| Heptaklor            | -0.135                                                                           | 0.375             | 42/45-45/45                         | 0.322                                                                      | <b>0.031</b>      | 42/45-45/45                         | 0.020                                                                                  | 0.898             | 42/45-18/45                         |
| $\alpha$ -endosülfan | 0.283                                                                            | 0.060             | 18/45-15/45                         | -0.159                                                                     | 0.296             | 18/45-20/45                         | 0.117                                                                                  | 0.445             | 18/45-13/45                         |
| 4,4'-DDE             | 0.690                                                                            | <b>p&lt;0.001</b> | 45/45-44/45                         | 0.252                                                                      | 0.095             | 45/45-44/45                         | 0.624                                                                                  | <b>p&lt;0.001</b> | 45/45-45/45                         |
| $\beta$ -endosülfan  | 0.197                                                                            | 0.194             | 30/45-45/45                         | -0.659                                                                     | <b>p&lt;0.001</b> | 30/45-45/45                         | 0.203                                                                                  | 0.181             | 30/45-43/45                         |
| 4,4'-DDD             | 0.201                                                                            | 0.186             | 10/45-2/45                          | 0.133                                                                      | 0.384             | 10/45-9/45                          | -0.088                                                                                 | 0.564             | 10/45-26/45                         |
| Endrin aldehit       | 0.502                                                                            | <b>p&lt;0.001</b> | 19/45-42/45                         | 0.043                                                                      | 0.779             | 19/45-43/45                         | 0.514                                                                                  | <b>p&lt;0.001</b> | 19/45-45/45                         |
| Endosülfan<br>sülfat | 0.117                                                                            | 0.443             | 6/45-23/45                          | 0.049                                                                      | 0.748             | 6/45-12/45                          | 0.257                                                                                  | 0.088             | 6/45-7/45                           |
| 4,4'-DDT             | 0.142                                                                            | 0.352             | 19/45-44/45                         | 0.51                                                                       | <b>p&lt;0.001</b> | 19/45-40/45                         | -0.213                                                                                 | 0.160             | 19/45-34/45                         |
| PCB 28               | -0.108                                                                           | 0.481             | 34/45-18/45                         | 0.009                                                                      | 0.953             | 34/45-37/45                         | -0.003                                                                                 | 0.984             | 34/45-22/45                         |
| PCB 101              | 0.070                                                                            | 0.650             | 42/45-42/45                         | 0.122                                                                      | 0.425             | 42/45-45/45                         | -0.134                                                                                 | 0.379             | 42/45-31/45                         |
| PCB 138              | -0.080                                                                           | 0.603             | 25/45-9/45                          | 0.114                                                                      | 0.457             | 25/45-28/45                         | 0.081                                                                                  | 0.597             | 25/45-42/45                         |
| PCB 153              | 0.634                                                                            | <b>p&lt;0.001</b> | 42/45-23/45                         | 0.024                                                                      | 0.875             | 42/45-34/45                         | 0.328                                                                                  | <b>0.028</b>      | 42/45-41/45                         |
| PCB 180              | 0.254                                                                            | 0.092             | 38/45-3/45                          | -0.297                                                                     | <b>0.048</b>      | 38/45-7/45                          | 0.247                                                                                  | 0.102             | 38/45-44/45                         |
| PCB 81               |                                                                                  |                   | 2/45-0/45                           | 0.104                                                                      | 0.498             | 2/45-13/45                          |                                                                                        |                   | 2/45-0/45                           |
| PCB 77               | 0.369                                                                            | <b>0.013</b>      | 22/45-10/45                         | -0.355                                                                     | <b>0.017</b>      | 22/45-32/45                         | -0.090                                                                                 | 0.555             | 22/45-15/45                         |
| PCB 114              | -0.067                                                                           | 0.662             | 21/45-30/45                         | -0.592                                                                     | <b>p&lt;0.001</b> | 21/45-22/45                         | -0.738                                                                                 | <b>p&lt;0.001</b> | 21/45-34/45                         |
| PCB 105              | -0.167                                                                           | 0.273             | 28/45-1/45                          | -0.120                                                                     | 0.434             | 28/45-3/45                          | -0.431                                                                                 | <b>0.003</b>      | 28/45-9/45                          |
| PCB 126              |                                                                                  |                   | 29/45-0/45                          |                                                                            |                   | 29/45-0/45                          | 0.208                                                                                  | 0.169             | 29/45-20/45                         |
| PCB 167              | -0.426                                                                           | <b>0.004</b>      | 22/45-24/45                         | -0.422                                                                     | <b>0.004</b>      | 22/45-33/45                         | -0.156                                                                                 | 0.308             | 22/45-28/45                         |

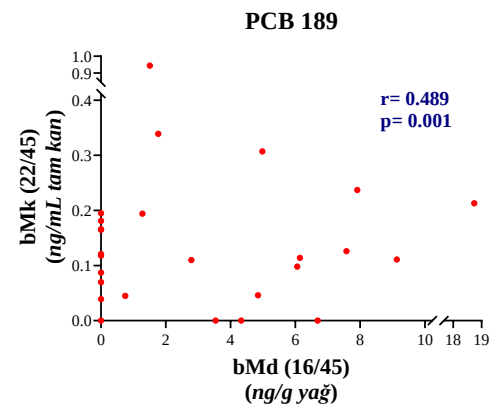
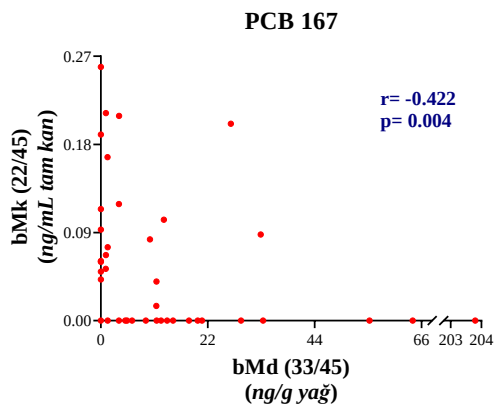
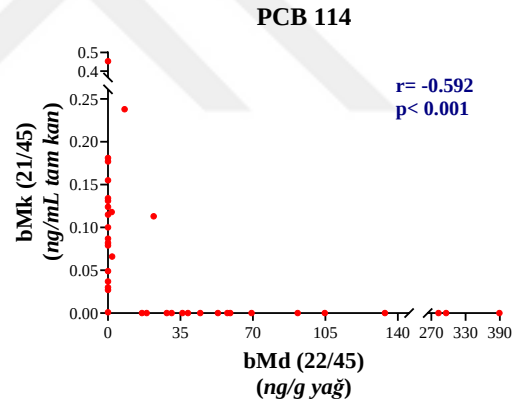
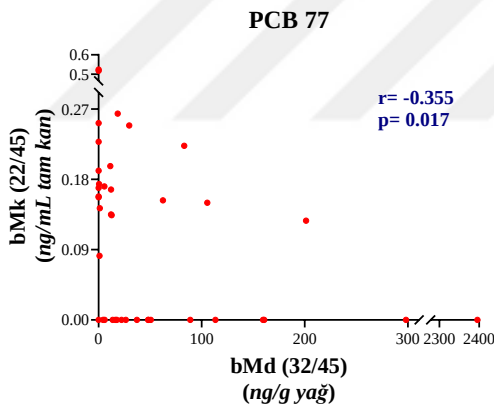
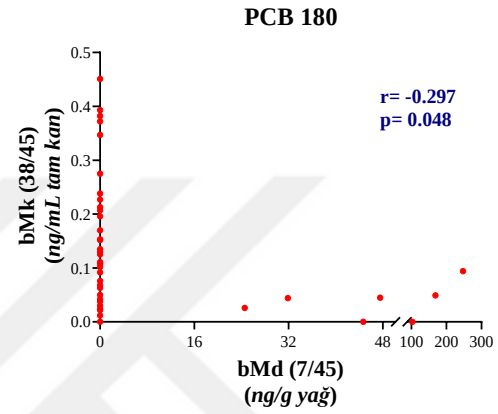
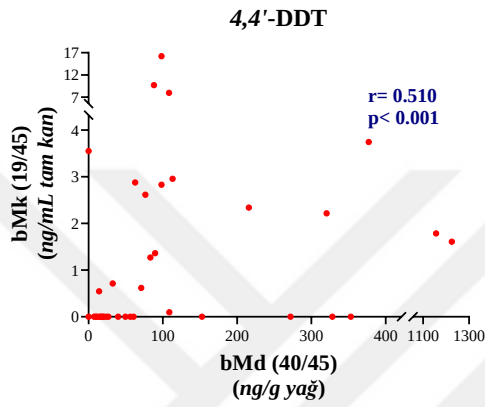
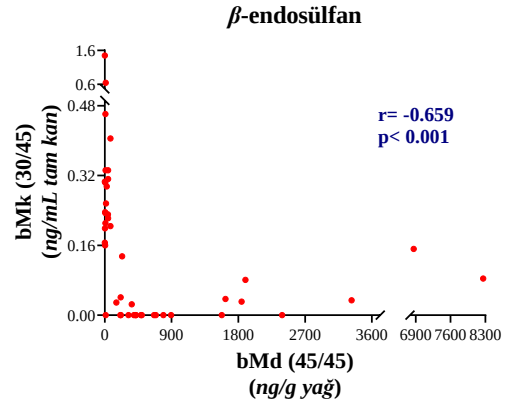
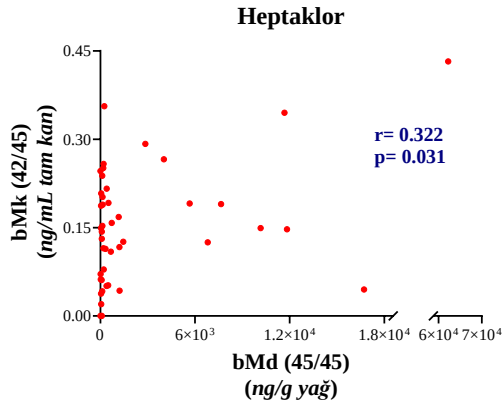
| PCB 156              | -0.033                                                        | 0.832             | 2/45-2/45                     | -0.064                                                        | 0.674        | 2/45-7/45                     | -0.081                                                              | 0.596        | 2/45-41/45                    |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------|
| PCB 157              | -0.023                                                        | 0.882             | 1/45-1/45                     |                                                               |              | 1/45-0/45                     | -0.023                                                              | 0.882        | 1/45-1/45                     |
| PCB 169              |                                                               |                   | 0/45-1/45                     |                                                               |              | 0/45-3/45                     |                                                                     |              | 0/45-6/45                     |
| PCB 189              | 0.111                                                         | 0.466             | 22/45-7/45                    | 0.489                                                         | <b>0.001</b> | 22/45-16/45                   | -0.144                                                              | 0.345        | 22/45-18/45                   |
| PBDE 17              |                                                               |                   | 8/45-0/45                     |                                                               |              | 8/45-0/45                     | -0.181                                                              | 0.235        | 8/45-6/45                     |
| PBDE 47              |                                                               |                   | 6/45-0/45                     | 0.373                                                         | <b>0.012</b> | 6/45-1/45                     | 0.148                                                               | 0.333        | 6/45-23/45                    |
| PBDE 66              |                                                               |                   | 0/45-3/45                     |                                                               |              | 0/45-4/45                     |                                                                     |              | 0/45-7/45                     |
| PBDE 100             | -0.073                                                        | 0.636             | 13/45-9/45                    | -0.167                                                        | 0.273        | 13/45-3/45                    | -0.137                                                              | 0.370        | 13/45-16/45                   |
| PBDE 153             | -0.196                                                        | 0.197             | 22/45-2/45                    |                                                               |              | 22/45-0/45                    | 0.096                                                               | 0.530        | 22/45-6/45                    |
|                      |                                                               |                   |                               |                                                               |              |                               |                                                                     |              |                               |
| KOK Türü             | Böbrek Malign Tümör Çevre Dokusu & Böbrek Malign Tümör Dokusu |                   |                               | Böbrek Malign Tümör Çevre Dokusu & Böbrek Malign Prerenal Yağ |              |                               | Böbrek Malign Tümör Dokusu & Böbrek Malign Tümör Grubu Prerenal Yağ |              |                               |
|                      | r <sup>1</sup>                                                | p                 | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                                | p            | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                                      | p            | Ölçülen / Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | 0.618                                                         | <b>p&lt;0.001</b> | 23/45-26/45                   | -0.368                                                        | <b>0.013</b> | 23/45-36/45                   | -0.216                                                              | 0.155        | 26/45-36/45                   |
| $\beta$ -HCH         | 0.109                                                         | 0.477             | 45/45-41/45                   | 0.238                                                         | 0.116        | 45/45-36/45                   | -0.033                                                              | 0.828        | 41/45-36/45                   |
| $\gamma$ -HCH        | -0.083                                                        | 0.586             | 3/45-4/45                     | -0.114                                                        | 0.456        | 3/45-7/45                     | 0.284                                                               | 0.059        | 4/45-7/45                     |
| $\delta$ -HCH        | 0.090                                                         | 0.558             | 24/45-7/45                    | 0.133                                                         | 0.383        | 24/45-30/45                   | 0.045                                                               | 0.768        | 7/45-30/45                    |
| Heptaklor            | -0.022                                                        | 0.887             | 45/45-45/45                   | 0.175                                                         | 0.250        | 45/45-18/45                   | 0.159                                                               | 0.298        | 45/45-18/45                   |
| $\alpha$ -endosülfan | -0.157                                                        | 0.301             | 15/45-20/45                   | 0.28                                                          | 0.062        | 15/45-13/45                   | -0.252                                                              | 0.095        | 20/45-13/45                   |
| 4,4'-DDE             | 0.229                                                         | 0.130             | 44/45-44/45                   | 0.477                                                         | <b>0.001</b> | 44/45-45/45                   | 0.351                                                               | <b>0.018</b> | 44/45-45/45                   |
| $\beta$ -endosülfan  | -0.069                                                        | 0.651             | 45/45-45/45                   | 0.006                                                         | 0.968        | 45/45-43/45                   | -0.322                                                              | <b>0.031</b> | 45/45-43/45                   |
| 4,4'-DDD             | 0.203                                                         | 0.182             | 2/45-9/45                     | 0.084                                                         | 0.582        | 2/45-26/45                    | 0.054                                                               | 0.724        | 9/45-26/45                    |
| Endrin aldehit       | 0.090                                                         | 0.555             | 42/45-43/45                   | 0.377                                                         | <b>0.011</b> | 42/45-45/45                   | 0.169                                                               | 0.267        | 43/45-45/45                   |
| Endosülfan sülfat    | -0.039                                                        | 0.802             | 23/45-12/45                   | -0.072                                                        | 0.638        | 23/45-7/45                    | 0.008                                                               | 0.957        | 12/45-7/45                    |
| 4,4'-DDT             | 0.170                                                         | 0.266             | 44/45-40/45                   | -0.063                                                        | 0.681        | 44/45-34/45                   | -0.100                                                              | 0.513        | 40/45-34/45                   |
| PCB 28               | -0.082                                                        | 0.592             | 18/45-37/45                   | -0.149                                                        | 0.328        | 18/45-22/45                   | -0.271                                                              | 0.072        | 37/45-22/45                   |
| PCB 101              | 0.007                                                         | 0.963             | 42/45-45/45                   | 0.177                                                         | 0.244        | 42/45-31/45                   | -0.067                                                              | 0.662        | 45/45-31/45                   |
| PCB 138              | -0.054                                                        | 0.722             | 9/45-28/45                    | 0.146                                                         | 0.338        | 9/45-42/45                    | 0.062                                                               | 0.686        | 28/45-42/45                   |
| PCB 153              | 0.104                                                         | 0.496             | 23/45-34/45                   | 0.138                                                         | 0.364        | 23/45-41/45                   | 0.077                                                               | 0.617        | 34/45-41/45                   |
| PCB 180              | -0.114                                                        | 0.456             | 3/45-7/45                     | -0.001                                                        | 0.997        | 3/45-44/45                    | -0.211                                                              | 0.165        | 7/45-44/45                    |

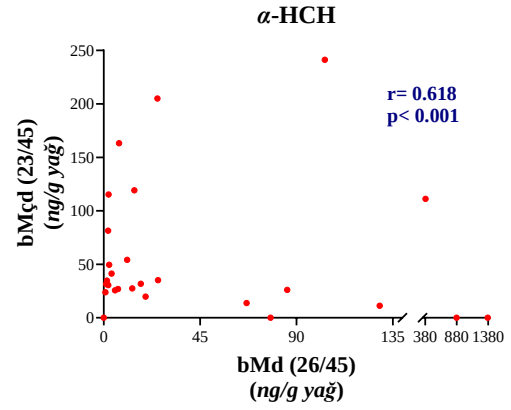
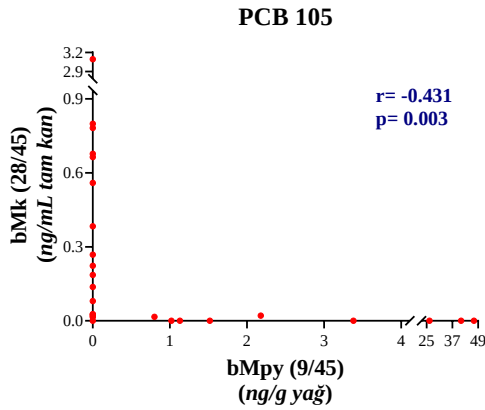
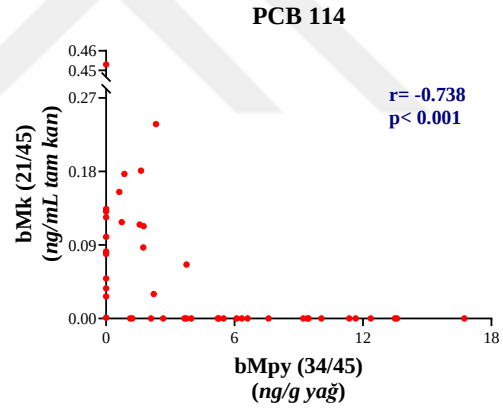
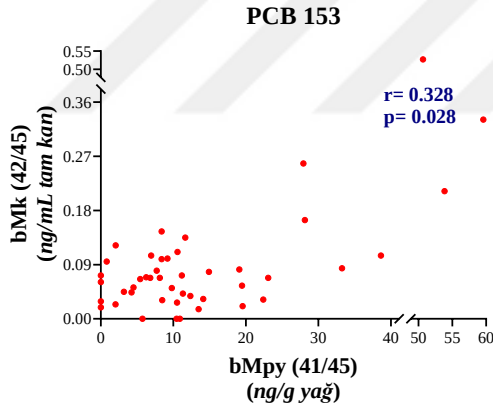
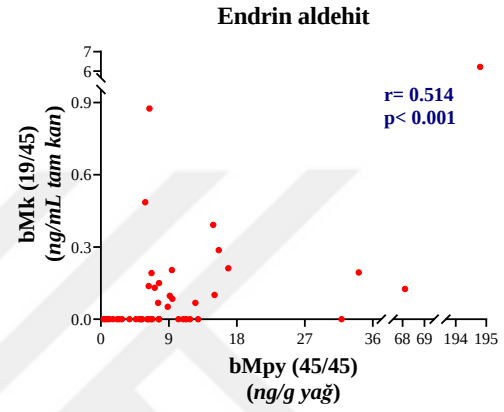
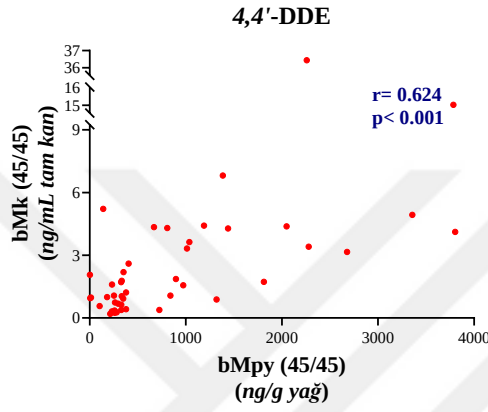
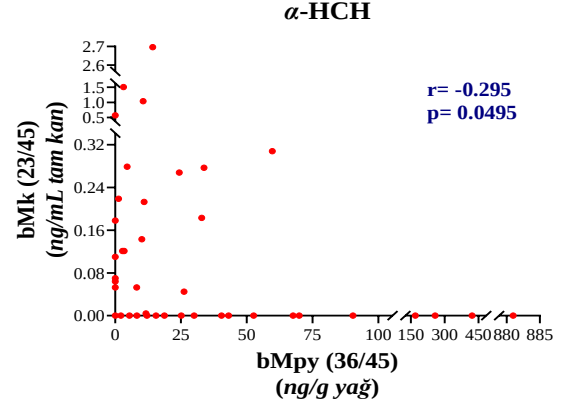
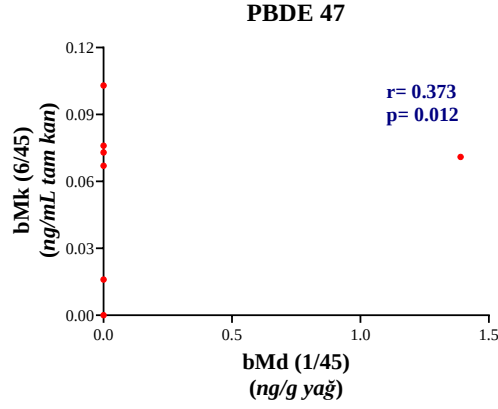
|          |        |                   |             |        |              |             |        |                   |             |
|----------|--------|-------------------|-------------|--------|--------------|-------------|--------|-------------------|-------------|
| PCB 81   |        |                   | 0/45-13/45  |        |              | 0/45-0/45   |        |                   | 13/45-0/45  |
| PCB 77   | -0.280 | 0.062             | 10/45-32/45 | -0.020 | 0.899        | 10/45-15/45 | -0.141 | 0.355             | 32/45-15/45 |
| PCB 114  | -0.277 | 0.066             | 30/45-22/45 | 0.110  | 0.472        | 30/45-34/45 | 0.554  | <b>p&lt;0.001</b> | 22/45-34/45 |
| PCB 105  | -0.040 | 0.793             | 1/45-3/45   | -0.075 | 0.625        | 1/45-9/45   | -0.132 | 0.386             | 3/45-9/45   |
| PCB 126  |        |                   | 0/45-0/45   |        |              | 0/45-20/45  |        |                   | 0/45-20/45  |
| PCB 167  | 0.548  | <b>p&lt;0.001</b> | 24/45-33/45 | 0.377  | <b>0.011</b> | 24/45-28/45 | 0.256  | 0.089             | 33/45-28/45 |
| PCB 156  | -0.092 | 0.547             | 2/45-7/45   | -0.111 | 0.469        | 2/45-41/45  | -0.029 | 0.850             | 7/45-41/45  |
| PCB 157  |        |                   | 1/45-0/45   | -0.023 | 0.882        | 1/45-1/45   |        |                   | 0/45-1/45   |
| PCB 169  | -0.040 | 0.793             | 1/45-3/45   | -0.059 | 0.701        | 1/45-6/45   | -0.104 | 0.495             | 3/45-6/45   |
| PCB 189  | 0.296  | <b>0.048</b>      | 7/45-16/45  | 0.070  | 0.647        | 7/45-18/45  | -0.133 | 0.385             | 16/45-18/45 |
| PBDE 17  |        |                   | 0/45-0/45   |        |              | 0/45-6/45   |        |                   | 0/45-6/45   |
| PBDE 47  |        |                   | 0/45-1/45   |        |              | 0/45-23/45  | -0.137 | 0.369             | 1/45-23/45  |
| PBDE 66  | -0.083 | 0.586             | 3/45-4/45   | -0.114 | 0.456        | 3/45-7/45   | 0.304  | <b>0.042</b>      | 4/45-7/45   |
| PBDE 100 | -0.132 | 0.386             | 9/45-3/45   | -0.357 | <b>0.016</b> | 9/45-16/45  | 0.034  | 0.826             | 3/45-16/45  |
| PBDE 153 |        |                   | 2/45-0/45   | -0.084 | 0.582        | 2/45-6/45   |        |                   | 0/45-6/45   |

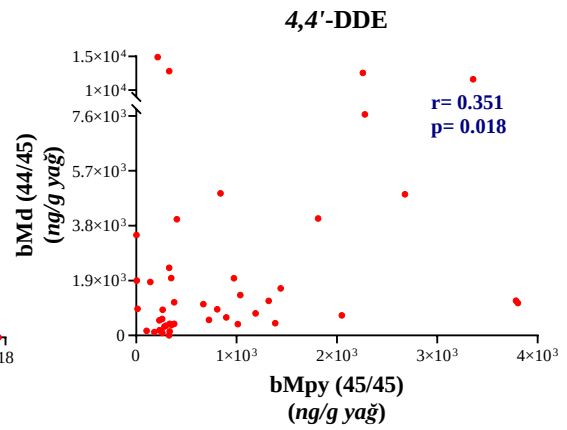
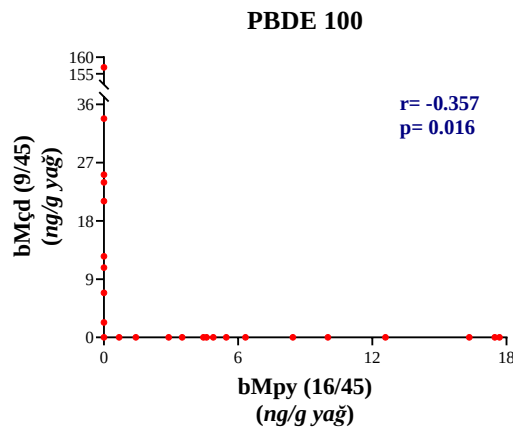
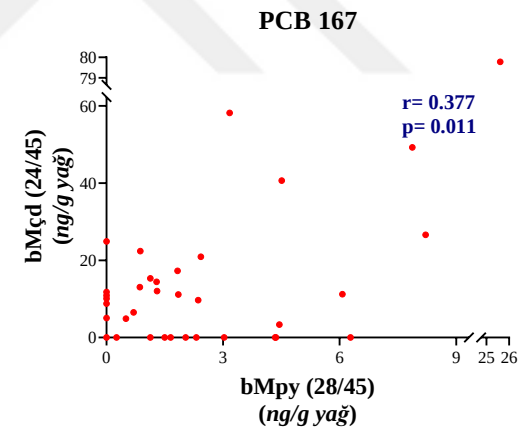
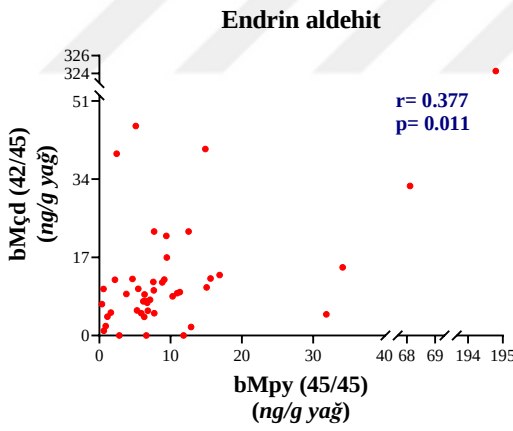
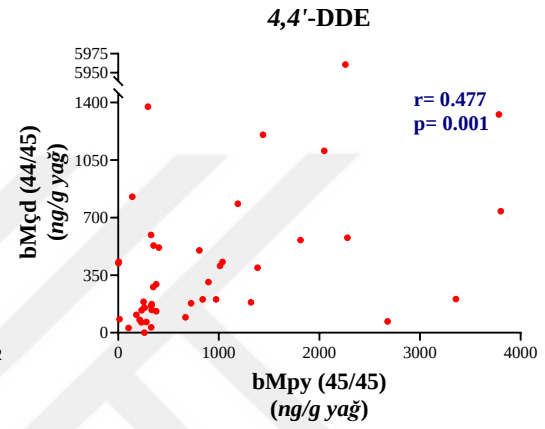
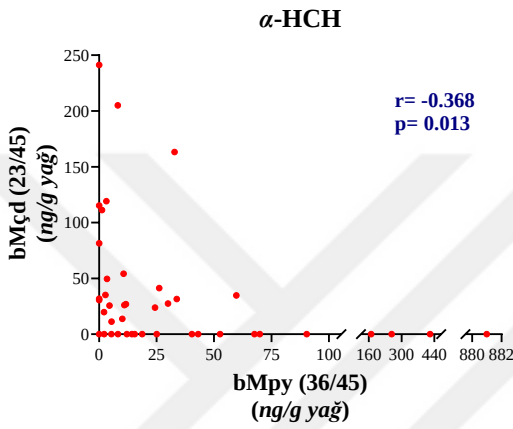
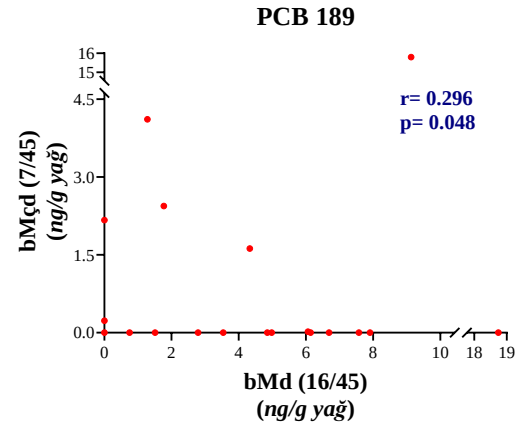
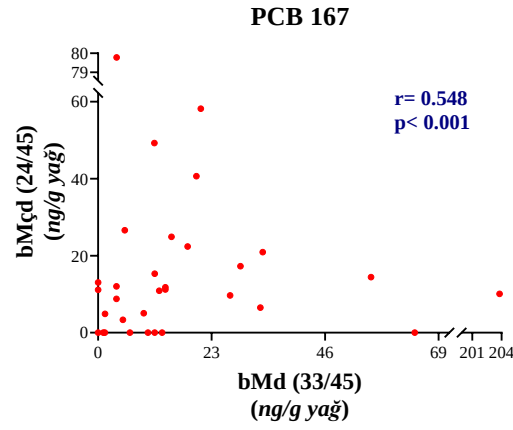
<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

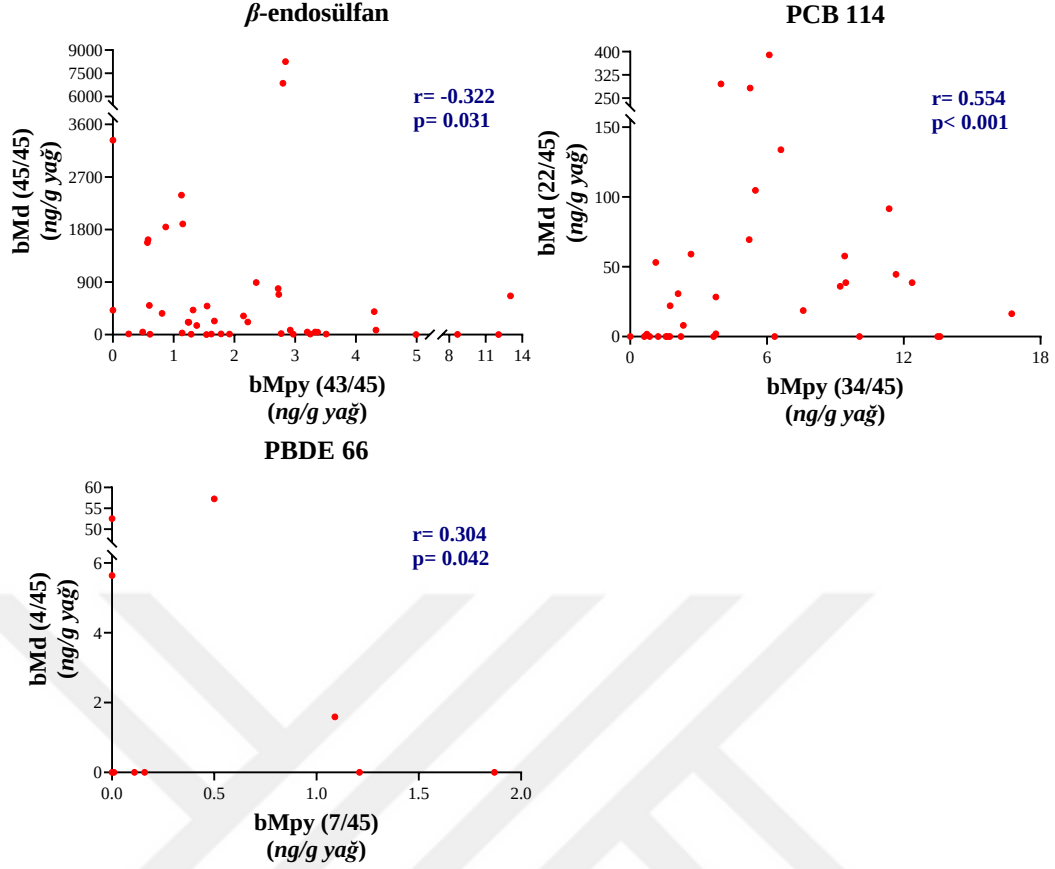
<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.











**Şekil 43.** Böbrek malign tümör grubunda çevre doku, tümör doku ve prerenal yağ KOK düzeyleri ile kan KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analizine ait istatistiksel açıdan önemli bulunan türevlerin grafikleri.

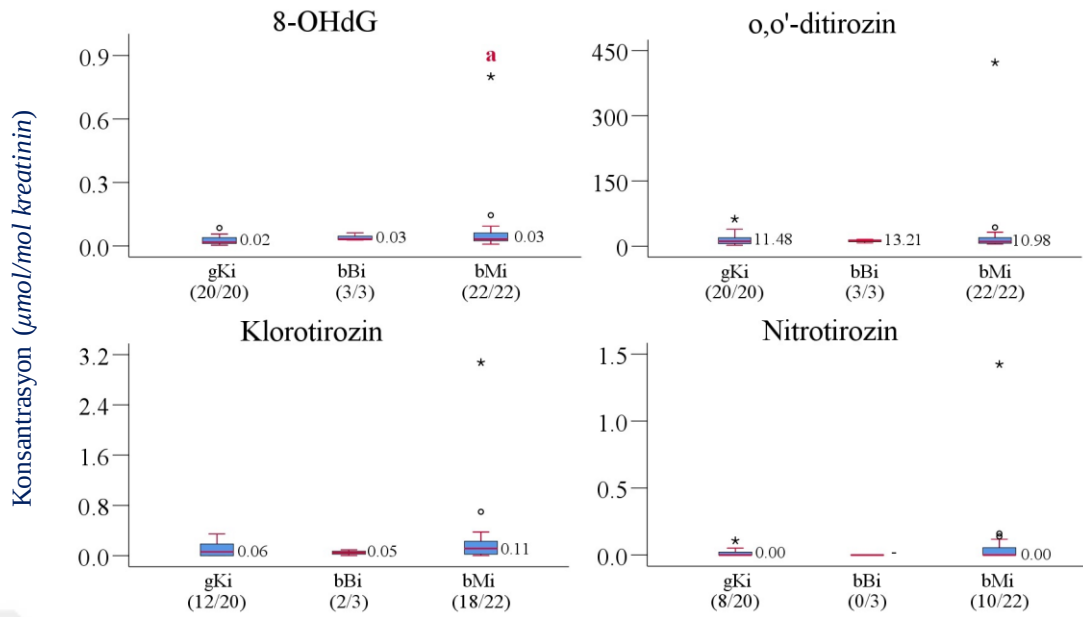
**bMk**; böbrek grubu malign tümör grup kan örneklerini, **bMçd**; böbrek grubu malign tümör grup tümör çevre dokuyu, **bMd**; böbrek grubu malign tümör grup malign dokuyu, **bMpy**; böbrek grubu malign tümör grup prerenal yağ dokusunu ifade etmektedir.

Kan ve malign tümör çevre doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 4 adet OCP türevinde, 1 adet indikatör PCB türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyonlar değerleri saptanmışken, sadece 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Kan ve malign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde, 1 adet dbPCB ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyonlar değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde, 4 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Kan ve prerenal yağ verilerine göre tez kapsamında

analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde ve 1 adet indikatör PCB türevinde anlamlı pozitif korelasyonlar değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde, 2 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör çevre ve malign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde ve 2 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyonlar değerleri saptanmışken, hiçbir türevde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Malign tümör çevre doku ve prerenal yağ verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyonlar değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör doku ve prerenal yağ verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde, 1 adet dbPCB türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, sadece 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

#### **4.3.2. Böbrek Grubu İdrar Örneklerinde Makromoleküler Hasar Parametrelerine Ait Bulgular**

Böbrek kontrol, benign tümör ve malign tümör grupları idrar örneklerinde 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri ölçülmüş, elde edilen sonuçlar *Şekil 44*'te gösterilmiştir.



**Şekil 44.** Böbrek gönüllü kontrol, benign tümör ve malign tümör grubu idrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG, *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeylerine ait box-plot konsantrasyon grafikleri.

**gKi;** Gönüllü kontrol grubu idrar örneklerini, **bBi;** böbrek benign tümör grubu idrar örneklerini, **bMi;** böbrek malign tümör grubu idrar örneklerini, **a;** kontrol grubuna kıyasla istatistiki olarak anlamlılığı ifade etmektedir ( $p < 0.05$ ). Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde ilgili makromoleküler hasar parametresinin saptandığı idrar sayısının toplam analiz edilen idrar sayısına oranı ve sütunların sağ tarafında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Böbrek malign tümör grubu idrar örneklerinde saptanan 8-OHdG konsantrasyonu, gönüllü kontrol grubu idrar örneklerine kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.05$ ). Benign tümör grubu idrar örneklerinde çeşitli konsantrasyonlarda 8-OHdG saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Böbrek kontrol, benign tümör ve malign tümör grubu idrar örneklerinde *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin çeşitli konsantrasyonlarda saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### 4.3.3. Böbrek Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları

Genetik polimorfizm analizlerinde kullanmak üzere tez çalışmasında yer alan böbrek kontrol, benign tümör ve malign tümör gruplarının lenfositlerinden elde edilen DNA

örneklerinde ‘4.2.3. *Mide Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları*’ bölümünde belirtilen enzimleri kodlayan genlerdeki varyasyonlar incelenmiş ve sonuçlar sırasıyla **Tablo 28-32’de** ve **Tablo 33-37’de** sunulmuştur. Kontrol gruplarındaki gen çeşitliliğini artırabilmek amacıyla mide malign tümör grubu için tez çalışmasında yer alan mide kontrol grubuna ait genetik polimorfizm verileri (50 gönüllüden oluşmaktadır) böbrek kontrol grubuna (20 gönüllüden oluşmaktadır) ait genetik polimorfizm verileri ile birleştirilerek sunulmuştur.

#### 4.3.3.1. Böbrek Benign Tümör Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları

Böbrek benign tümör grubuna ait genetik polimorfizm bulguları sırasıyla **Tablo 28-32’de** sunulmuştur.

GSTP1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 65 gönüllü, benign tümör grubundan ise 6 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTP1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %58 yabanıl tip, %37 heterozigot ve %5 mutant iken, benign tümör grubunda %66 yabanıl tip, %17 heterozigot ve %17 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %42 iken, benign tümör grubu varyant gen yüzdesi %34’dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.77 ve C:0.23 iken, benign tümör grubu allel frekansları T:0.75 ve C:0.25 olarak saptanmıştır. Kontrol ve benign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla  $p:0.75$  ve  $p:0.17$  olarak saptanmıştır. GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot veya varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski sırasıyla 0.40 kat ve 0.70 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına kıyasla düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot veya varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski sırasıyla 0.52 kat ve 0.66 daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 28.** Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| GSTP1                |                         |                          |                     |      |                                  |      |
|----------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------|------|----------------------------------|------|
| Genotip              | Kontrol                 | Benign Tümör             | Odds Ratio (%95 CI) | p    | Odds Ratio <sup>1</sup> (%95 CI) | p    |
|                      | n= 65, (%)              | n= 6, (%)                |                     |      |                                  |      |
| Yabani Tip (TT)      | 38 (58)                 | 4 (66)                   | 1.000               | -    | 1.000                            | -    |
| Heterozigot (TC)     | 24 (37)                 | 1 (17)                   | 0.396 (0.042-3.756) | 0.42 | 0.523 (0.036-7.676)              | 0.64 |
| Mutant (CC)          | 3 (5)                   | 1 (17)                   | -                   | -    | -                                | -    |
| Varyant (TC+CC)      | 27 (42)                 | 2 (34)                   | 0.704 (0.120-4.121) | 0.70 | 0.662 (0.065-6.801)              | 0.73 |
| Allel Frekansı       | T:0.77<br>C:0.23        | T:0.75<br>C:0.25         |                     |      |                                  |      |
| Hardy Weinberg uyumu | $\chi^2=0.10$<br>p:0.75 | $\chi^2=1.852$<br>p:0.17 |                     |      |                                  |      |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTM1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, benign tümör grubundan ise 7 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTM1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %56 pozitif ve %44 negatif iken, benign tümör grubunda %57 pozitif ve %43 negatiftir. GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.94 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.25 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 29.** Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTM1</b>   |                   |                     |                            |          |                                        |          |
|----------------|-------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b> | <b>Kontrol</b>    | <b>Benign Tümör</b> | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                | <b>n= 70, (%)</b> | <b>n= 7, (%)</b>    |                            |          |                                        |          |
| <b>Pozitif</b> | 39<br>(56)        | 4<br>(57)           | <b>1.000</b>               | -        | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Negatif</b> | 31<br>(44)        | 3<br>(43)           | 0.944<br>(0.196-4.533)     | 0.94     | 0.246<br>(0.200-3.042)                 | 0.27     |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTM1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, benign tümör grubundan ise 7 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTM1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %79 pozitif ve %21 negatif iken, benign tümör grubunda %57 pozitif ve %43 negatiftir. GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 2.75 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 4.44 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı değildir.

**Tablo 30.** Kontrol ve böbrek benign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTT1</b>   |                               |                                   |                                |          |                                            |          |
|----------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|----------|--------------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b> | <b>Kontrol<br/>n= 70, (%)</b> | <b>Benign Tümör<br/>n= 7, (%)</b> | <b>Odds Ratio<br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup><br/>(%95 CI)</b> | <b>P</b> |
| <b>Pozitif</b> | 55<br>(79)                    | 4<br>(57)                         | <b>1.000</b>                   | -        | <b>1.000</b>                               | -        |
| <b>Negatif</b> | 15<br>(21)                    | 3<br>(43)                         | 2.750<br>(0.554-13.653)        | 0.22     | 4.438<br>(0.322-61.259)                    | 0.27     |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, benign tümör grubundan ise 6 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. CYP1A1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %80 yabanıl tip, %20 heterozigot ve %0 mutant iken, benign tümör grubunda %83 yabanıl tip, %17 heterozigot ve %0 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %20 iken, benign tümör grubu varyant gen yüzdesi %17'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.90 ve C:0.10 iken, benign tümör grubu allel frekansları T:0.92 ve C:0.08 olarak saptanmıştır. Kontrol ve benign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.35 ve p:0.82 olarak saptanmıştır. CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.80 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.30 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hem kontrol hem de benign tümör grubunda mutant gene sahip olan birey bulunmadığı için varyant genlere göre elde edilen OR değeri ile heterozigot genlere göre elde edilen OR değerleri aynıdır.

**Tablo 31.** Kontrol ve böbrek benign tümör grupları CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>CYP1A1</b>               |                         |                         |                            |          |                                        |          |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b>              | <b>Kontrol</b>          | <b>Benign Tümör</b>     | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>p</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>p</b> |
|                             | <b>n= 70, (%)</b>       | <b>n= 6, (%)</b>        |                            |          |                                        |          |
| <b>Yabanıl Tip (TT)</b>     | 56 (80)                 | 5 (83)                  | <b>1.000</b>               | -        | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 14 (20)                 | 1 (17)                  | 0.800 (0.086-7.406)        | 0.84     | 0.145 (0.004-5.412)                    | 0.30     |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 0                       | 0                       | -                          | -        | -                                      | -        |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 14 (20)                 | 1 (17)                  | 0.800 (0.086-7.406)        | 0.84     | 0.145 (0.004-5.412)                    | 0.30     |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.90<br>C:0.10        | T:0.92<br>C:0.08        |                            |          |                                        |          |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=0.86$<br>p:0.35 | $\chi^2=0.50$<br>p:0.82 |                            |          |                                        |          |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

OGG1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, benign tümör grubundan ise 7 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. OGG1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %66 yabanıl tip, %34 heterozigot ve %0 mutant iken, benign tümör grubunda %86 yabanıl tip, %14 heterozigot ve %0 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %34 iken, benign tümör grubu varyant gen yüzdesi %14'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.83 ve C:0.17 iken, benign tümör grubu allel frekansları T:0.93 ve C:0.07 olarak saptanmıştır. Kontrol ve benign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.08 ve p:0.84 olarak saptanmıştır. OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.32 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate

alındığında OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla benign tümör oluşum riski 0.18 kat daha düşük olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hem kontrol hem de benign tümör grubunda mutant gene sahip olan birey bulunmadığı için varyant genlere göre elde edilen OR değeri ile heterozigot genlere göre elde edilen OR değerleri aynıdır.

**Tablo 32.** Kontrol ve böbrek benign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve benign tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| OGG1                 |                         |                         |                     |      |                                  |      |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|----------------------------------|------|
| Genotip              | Kontrol                 | Benign Tümör            | Odds Ratio (%95 CI) | P    | Odds Ratio <sup>1</sup> (%95 CI) | P    |
|                      | n= 70, (%)              | n= 7, (%)               |                     |      |                                  |      |
| Yabanıl Tip (TT)     | 46 (66)                 | 6 (86)                  | 1.000               | -    | 1.000                            | -    |
| Heterozigot (TC)     | 24 (34)                 | 1 (14)                  | 0.319 (0.036-2.808) | 0.30 | 0.181 (0.007-4.497)              | 0.21 |
| Mutant (CC)          | 0                       | 0                       | -                   | -    | -                                | -    |
| Varyant (TC+CC)      | 24 (34)                 | 1 (14)                  | 0.319 (0.036-2.808) | 0.30 | 0.181 (0.007-4.497)              | 0.21 |
| Allel Frekansı       | T:0.83<br>C:0.17        | T:0.93<br>C:0.07        |                     |      |                                  |      |
| Hardy Weinberg uyumu | $\chi^2=3.00$<br>p:0.08 | $\chi^2=0.04$<br>p:0.84 |                     |      |                                  |      |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

#### 4.3.3.2. Böbrek Malign Tümör Grubu Genetik Polimorfizm Bulguları

Böbrek malign tümör grubuna ait genetik polimorfizm bulguları sırasıyla **Tablo 33-37'**de sunulmuştur.

GSTP1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 65 gönüllü, malign tümör grubundan ise 42 gönüllüde genetik varyasyon

verisi elde edilmiştir. GSTP1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %58 yabanıl tip, %37 heterozigot ve %5 mutant iken, malign tümör grubunda %48 yabanıl tip, %43 heterozigot ve %9 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %42 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %52'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.77 ve C:0.23 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.69 ve C:0.31 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.75 ve p:0.97 olarak saptanmıştır. GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot veya varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski sırasıyla 1.43 kat ve 1.55 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTP1 enzimini kodlayan geni heterozigot veya varyant olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski sırasıyla 1.37 kat ve 1.55 daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 33.** Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTP1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTP1</b>                |                         |                         |                            |          |                                        |          |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b>              | <b>Kontrol</b>          | <b>Malign Tümör</b>     | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                             | <b>n= 65, (%)</b>       | <b>n= 42, (%)</b>       |                            |          |                                        |          |
| <b>Yabanıl Tip (TT)</b>     | 38 (58)                 | 20 (48)                 | <b>1.000</b>               | -        | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 24 (37)                 | 18 (43)                 | 1.425 (0.630-3.224)        | 0.40     | 1.369 (0.406-4.621)                    | 0.61     |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 3 (5)                   | 4 (9)                   | -                          | -        | -                                      | -        |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 27 (42)                 | 22 (52)                 | 1.548 (0.709-3.381)        | 0.27     | 1.547 (0.493-4.856)                    | 0.46     |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.77<br>C:0.23        | T:0.69<br>C:0.31        |                            |          |                                        |          |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=0.10$<br>p:0.75 | $\chi^2=0.00$<br>p:0.97 |                            |          |                                        |          |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTM1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 44 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTM1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %56 pozitif ve %44 negatif iken, malign tümör grubunda %50 pozitif ve %50 negatiftir. GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.26 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTM1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.10 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 34.** Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTM1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>GSTM1</b>   |                   |                     |                            |          |                                        |          |
|----------------|-------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b> | <b>Kontrol</b>    | <b>Malign Tümör</b> | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>P</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>P</b> |
|                | <b>n= 70, (%)</b> | <b>n= 44, (%)</b>   |                            |          |                                        |          |
| <b>Pozitif</b> | 39<br>(56)        | 22<br>(50)          | <b>1.000</b>               | -        | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Negatif</b> | 31<br>(44)        | 22<br>(50)          | 1.258<br>(0.591-2.680)     | 0.55     | 1.095<br>(0.339-3.537)                 | 0.88     |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

GSTT1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 44 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. GSTT1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %79 pozitif ve %21 negatif iken, malign tümör grubunda %57 pozitif ve %43 negatiftir. GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 2.79 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireyler, bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski

2.76 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 35.** Kontrol ve böbrek malign tümör grupları GSTT1 polimorfizmine ait gen dağılımları ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| GSTT1   |            |            |                        |      |                                     |      |
|---------|------------|------------|------------------------|------|-------------------------------------|------|
| Genotip | Kontrol    | Tümör      | Odds Ratio<br>(%95 CI) | P    | Odds Ratio <sup>1</sup><br>(%95 CI) | P    |
|         | n= 70, (%) | n= 44, (%) |                        |      |                                     |      |
| Pozitif | 55<br>(79) | 25<br>(57) | 1.000                  | -    | 1.000                               | -    |
| Negatif | 15<br>(21) | 19<br>(43) | 2.787<br>(1.220-6.363) | 0.02 | 2.755<br>(0.762-9.959)              | 0.12 |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 43 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. CYP1A1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %80 yabanıl tip, %20 heterozigot ve %0 mutant iken, malign tümör grubunda %72 yabanıl tip, %28 heterozigot ve %0 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %20 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %28'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.90 ve C:0.10 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.86 ve C:0.14 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.35 ve p:0.29 olarak saptanmıştır. CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.55 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında CYP1A1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.15 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Hem kontrol hem de malign tümör grubunda mutant gene sahip olan

birey bulunmadığı için varyant genlere göre elde edilen OR değeri ile heterozigot genlere göre elde edilen OR değerleri aynıdır.

**Tablo 36.** Kontrol ve böbrek malign tümör grubu CYP1A1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

| <b>CYP1A1</b>               |                         |                         |                            |          |                                        |          |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|----------|----------------------------------------|----------|
| <b>Genotip</b>              | <b>Kontrol</b>          | <b>Malign Tümör</b>     | <b>Odds Ratio (%95 CI)</b> | <b>p</b> | <b>Odds Ratio<sup>1</sup> (%95 CI)</b> | <b>p</b> |
|                             | <b>n= 70, (%)</b>       | <b>n= 43, (%)</b>       |                            |          |                                        |          |
| <b>Yabanıl Tip (TT)</b>     | 56 (80)                 | 31 (72)                 | <b>1.000</b>               | -        | <b>1.000</b>                           | -        |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 14 (20)                 | 12 (28)                 | 1.548 (0.638-3.760)        | 0.33     | 1.154 (0.264-5.046)                    | 0.85     |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 0                       | 0                       | -                          | -        | -                                      | -        |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 14 (20)                 | 12 (28)                 | 1.548 (0.638-3.760)        | 0.33     | 1.154 (0.264-5.046)                    | 0.85     |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.90<br>C:0.10        | T:0.86<br>C:0.14        |                            |          |                                        |          |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=0.86$<br>p:0.35 | $\chi^2=1.13$<br>p:0.29 |                            |          |                                        |          |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

OGG1 enzimini kodlayan gendeki varyasyonu incelemek amacıyla kontrol grubundan 70 gönüllü, malign tümör grubundan ise 40 gönüllüde genetik varyasyon verisi elde edilmiştir. OGG1 enzimini kodlayan genin varyasyon dağılımı kontrol grubunda %66 yabanıl tip, %34 heterozigot ve %0 mutant iken, malign tümör grubunda %48 yabanıl tip, %48 heterozigot ve %4 mutanttır. Kontrol grubu varyant gen yüzdesi %34 iken, malign tümör grubu varyant gen yüzdesi %52'dir. Kontrol grubu allel frekansları ise T:0.83 ve C:0.17 iken, malign tümör grubu allel frekansları T:0.71 ve C:0.29 olarak saptanmıştır. Kontrol ve malign tümör grupları Hardy Weinberg uyumu değerleri ise sırasıyla p:0.08 ve p:0.31 olarak saptanmıştır. OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör

oluşum riski 1.92 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında OGG1 enzimini kodlayan geni heterozigot olan bireyler, yabancı tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.07 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. OGG1 enzimini kodlayan geni varyant olan bireyler, yabancı tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 2.12 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ayrıca yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında OGG1 enzimini kodlayan geni varyant olan bireyler, yabancı tip gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör oluşum riski 1.08 kat daha fazla olduğuna dair veri elde edilmesine rağmen bu veri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

**Tablo 37.** Kontrol ve böbrek malign tümör grupları OGG1 polimorfizmine ait gen dağılımları, allel frekansları, Hardy Weinberg uyumu ve tümör gelişimine ait saf ve düzeltme yapılmış ODD's Ratio değerleri.

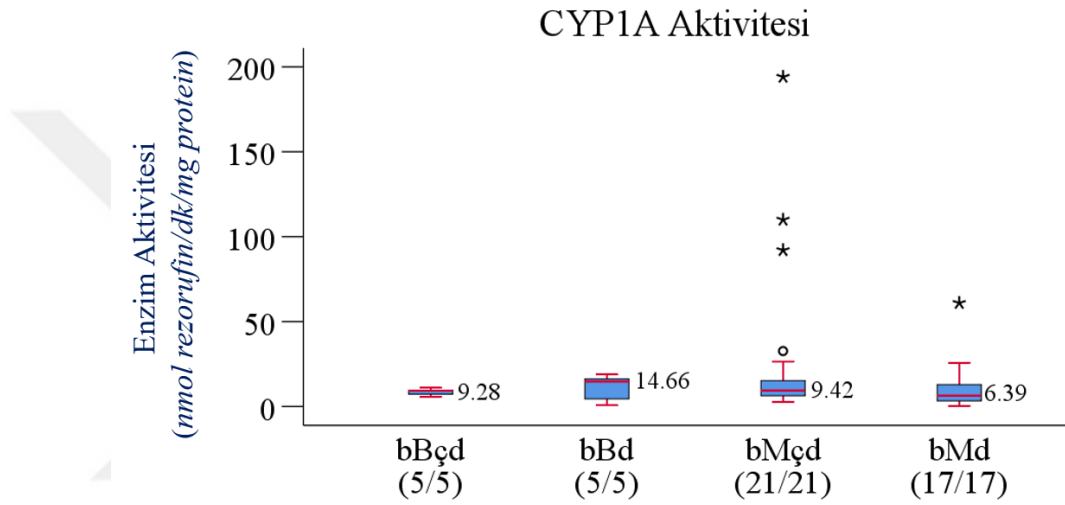
| OGG1                        |                         |                         |                     |      |                                  |      |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|------|----------------------------------|------|
| Genotip                     | Kontrol                 | Malign Tümör            | Odds Ratio (%95 CI) | p    | Odds Ratio <sup>1</sup> (%95 CI) | p    |
|                             | n= 70, (%)              | n= 40, (%)              |                     |      |                                  |      |
| <b>Yabancı Tip (TT)</b>     | 46 (66)                 | 19 (48)                 | <b>1.000</b>        | -    | <b>1.000</b>                     | -    |
| <b>Heterozigot (TC)</b>     | 24 (34)                 | 19 (48)                 | 1.917 (0.857-4.287) | 0.11 | 1.066 (0.298-3.813)              | 0.92 |
| <b>Mutant (CC)</b>          | 0                       | 2 (4)                   | -                   | -    | -                                | -    |
| <b>Varyant (TC+CC)</b>      | 24 (34)                 | 21 (52)                 | 2.118 (0.959-4.681) | 0.06 | 1.079 (0.302-3.857)              | 0.91 |
| <b>Allel Frekansı</b>       | T:0.83<br>C:0.17        | T:0.71<br>C:0.29        |                     |      |                                  |      |
| <b>Hardy Weinberg uyumu</b> | $\chi^2=3.00$<br>p:0.08 | $\chi^2=1.02$<br>p:0.31 |                     |      |                                  |      |

<sup>1</sup>: Yaşa, cinsiyete (erkek olmak) ve sigara alışkanlığına göre düzeltme yapılmış OR değerlerini ifade etmektedir.

#### 4.3.4. Böbrek Grubu İlaç Metabolize Edici Enzim Aktivite Bulguları

##### 4.3.4.1. Böbrek Grubu Doku CYP1A Aktivite Bulguları

Böbrek benign tümör grubu ve malign tümör grubu tümör çevre ve tümör dokularında ilaçların biyotransformasyonlarda yer alan ve P450 enzim aile üyesi olan CYP1A enzim aktivitesi ölçülmüştür. Elde edilen veriler **Şekil 45**'te grafiksel olarak gösterilmiştir.



**Şekil 45.** Böbrek grubu benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre ve malign tümör dokularında ölçülen CYP1A aktivitesi düzeylerine ait box-plot (*nmol rezorufin/dk/mg protein*) grafikleri.

**bBçd**; böbrek grubu benign grup benign tümör çevre dokuyu, **bBd**; böbrek grubu benign grup benign tümör dokuyu, **bMçd**; böbrek grubu malign grup malign tümör çevre dokuyu, **bMd**; böbrek grubu malign grup malign tümör dokuyu ifade etmektedir. Box-plot grafiklerinin x ekseninde grup isimlerinin alt kısmında parantez içerisinde CYP1A aktivitesinin saptandığı doku sayısının toplam analiz edilen doku sayısına oranı ve sütunların sağ tarafında ise medyan değerleri gösterilmiştir.

Böbrek benign tümör çevre, benign tümör, malign tümör çevre ve malign tümör dokuların sırasıyla 5'inde, 5'inde, 21'inde ve 17'sinde CYP1A enzim aktivitesi, mikrozomal fraksiyonlarda ölçülmüştür. Benign tümör çevre, benign tümör , malign

tümör çevre ve malign tümör dokularında çeşitli düzeylerde CYP1A aktivitesi saptanmasına rağmen gruplar arasında istatistiki fark saptanmamıştır.

#### **4.3.4.2. Böbrek Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları**

##### **4.3.4.2.1. Benign Tümör Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları**

Böbrek benign tümör çevre ve benign tümör doku örneklerinde ölçülen CYP1A aktivitelerinin ve aynı dokularda ölçülen KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek adına korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 38**'de tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 46**'da ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Benign tümör dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi, aynı dokuda ölçülen indikatör PCB türevlerinden PCB 138 ve PCB 180, dbPCB türevlerinden ise sadece PCB 114 konsantrasyonu arasında yüksek düzeylerde olmak üzere anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmışken (sırasıyla  $r=-0.894$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.894$  ve  $p<0.05$ ,  $r=-0.894$  ve  $p<0.05$ ), aynı dokuda ölçülen dbPCB türevlerinden sadece PCB 77 konsantrasyonu arasında ise çok yüksek düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmıştır ( $r=1$  ve  $p<0.01$ ).

**Tablo 38.** Böbrek benign tümör grubu benign tümör çevre doku ve benign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivitedüzeyleri ile KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analiz sonuçları.

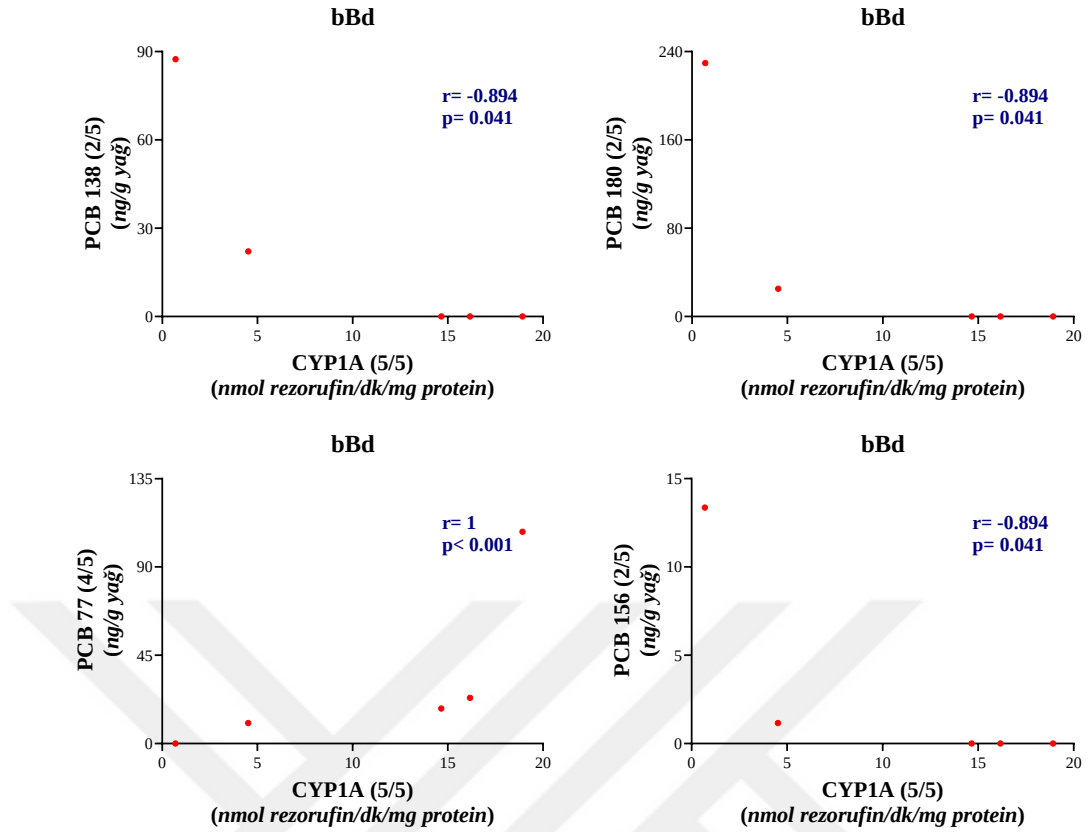
r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

| KOK Türü             | Benign Tümör Çevre Doku<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |       |                             | Benign Tümör Doku<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |                   |                             |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
|                      | r                                                                      | p     | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> | r                                                                | p                 | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | -0.308                                                                 | 0.614 | 5/5-3/5                     | 0.335                                                            | 0.581             | 5/5-2/5                     |
| $\beta$ -HCH         | -0.857 <sup>1</sup>                                                    | 0.064 | 5/5-5/5                     | -0.141 <sup>1</sup>                                              | 0.821             | 5/5-5/5                     |
| $\gamma$ -HCH        |                                                                        |       | 5/5-0/5                     |                                                                  |                   | 5/5-0/5                     |
| $\delta$ -HCH        | -0.051                                                                 | 0.935 | 5/5-3/5                     |                                                                  |                   | 5/5-1/5                     |
| Heptaklor            | -0.508 <sup>1</sup>                                                    | 0.382 | 5/5-5/5                     | -0.100                                                           | 0.873             | 5/5-5/5                     |
| $\alpha$ -endosülfan |                                                                        |       | 5/5-0/5                     | 0.335                                                            | 0.581             | 5/5-2/5                     |
| 4,4'-DDE             | 0.300                                                                  | 0.624 | 5/5-5/5                     | -0.127 <sup>1</sup>                                              | 0.838             | 5/5-5/5                     |
| $\beta$ -endosülfan  | -0.134 <sup>1</sup>                                                    | 0.830 | 5/5-5/5                     | -0.497 <sup>1</sup>                                              | 0.394             | 5/5-5/5                     |
| 4,4'-DDD             |                                                                        |       | 5/5-0/5                     | 0.354                                                            | 0.559             | 5/5-1/5                     |
| Endrin aldehit       | -0.625 <sup>1</sup>                                                    | 0.260 | 5/5-5/5                     | -0.406 <sup>1</sup>                                              | 0.498             | 5/5-5/5                     |
| Endosülfan sülfat    |                                                                        |       | 5/5-1/5                     | 0.354                                                            | 0.559             | 5/5-1/5                     |
| 4,4'-DDT             | 0.164 <sup>1</sup>                                                     | 0.792 | 5/5-5/5                     | -0.651                                                           | 0.234             | 5/5-5/5                     |
| PCB 28               | 0.112                                                                  | 0.858 | 5/5-2/5                     | -0.100                                                           | 0.873             | 5/5-4/5                     |
| PCB 101              | 0.417 <sup>1</sup>                                                     | 0.485 | 5/5-3/5                     | -0.470 <sup>1</sup>                                              | 0.425             | 5/5-4/5                     |
| PCB 138              |                                                                        |       | 5/5-1/5                     | -0.894                                                           | <b>0.041</b>      | 5/5-2/5                     |
| PCB 153              | 0.138 <sup>1</sup>                                                     | 0.825 | 5/5-4/5                     | -0.200                                                           | 0.747             | 5/5-4/5                     |
| PCB 180              |                                                                        |       | 5/5-1/5                     | -0.894                                                           | <b>0.041</b>      | 5/5-2/5                     |
| PCB 81               |                                                                        |       | 5/5-0/5                     | 0.335                                                            | 0.581             | 5/5-2/5                     |
| PCB 77               |                                                                        |       | 5/5-0/5                     | 1.000                                                            | <b>p&lt;0.001</b> | 5/5-4/5                     |
| PCB 114              | 0.532 <sup>1</sup>                                                     | 0.357 | 5/5-4/5                     | 0.447                                                            | 0.450             | 5/5-2/5                     |
| PCB 105              |                                                                        |       | 5/5-0/5                     |                                                                  |                   | 5/5-0/5                     |
| PCB 126              |                                                                        |       | 5/5-0/5                     |                                                                  |                   | 5/5-0/5                     |

|          |        |       |         |        |              |         |
|----------|--------|-------|---------|--------|--------------|---------|
| PCB 167  | 0.707  | 0.182 | 5/5-1/5 | 0.447  | 0.450        | 5/5-2/5 |
| PCB 156  | -0.671 | 0.215 | 5/5-2/5 | -0.894 | <b>0.041</b> | 5/5-2/5 |
| PCB 157  |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PCB 169  |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PCB 189  | 0.783  | 0.118 | 5/5-2/5 | 0.667  | 0.219        | 5/5-4/5 |
| PBDE 17  |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PBDE 47  |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PBDE 66  |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PBDE 100 | -0.354 | 0.559 | 5/5-1/5 |        |              | 5/5-0/5 |
| PBDE 153 |        |       | 5/5-0/5 |        |              | 5/5-0/5 |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım gösterdiğinden dolayı parametrik olan Pearson korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Diğer tüm veriler ise normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.

<sup>2</sup>: Toplam örnek sayısı içerisinde söz konusu kirleticinin ölçülebildiği örnek sayısını ifade etmektedir.



**Şekil 46.** Böbrek benign grup benign tümör çevre ve benign tümör doku CYP1A aktivitesi ve KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizinin istatistiksel açıdan önemli saptanan verilerine ait grafikler.

**bBd;** böbrek grubu benign tümör grup benign tümör dokuyu ifade etmektedir.

Benign tümör çevre doku CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevi arasında korelasyon değerleri saptanmamıştır. Benign tümör dokusu CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevi arasında, benign tümör dokusunda ölçülen 1 adet dbPCB türevi ile anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmışken, 3 adet dbPCB türevi ile de anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

#### 4.3.4.2.2. Malign Tümör Grubu Doku CYP1A Aktiviteleri ve KOK Konsantrasyonları Korelasyon Bulguları

Malign tümör çevre ve malign tümör doku örneklerinde ölçülen CYP1A aktivitelerinin ve aynı dokularda ölçülen KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan ilişkilerini saptayabilmek adına korelasyon analizleri yapılmıştır. **Tablo 39**'da tüm korelasyon değerleri ve **Şekil 47**'de ise istatistiksel olarak anlamlı olan türevlere ait korelasyon grafikleri gösterilmiştir.

Malign tümör çevre dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi, aynı dokuda ölçülen OCP türevlerinden sadece 4,4'-DDT konsantrasyonu arasında orta düzeyde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken ( $r=0.464$  ve  $p<0.05$ ), aynı dokuda ölçülen hiçbir KOK türevine ait konsantrasyon ile arasında anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır.

Malign tümör dokusunda ölçülen CYP1A aktivitesi ile aynı dokuda ölçülen OCP türevlerinden heptaklor,  $\beta$ -endosülfan, endrin aldehit ve 4,4'-DDT, indikatör PCB türevlerinden PCB 101 ve PCB 138, dbPCB türevlerinden ise PCB 167 ve PCB 156 konsantrasyonları arasında sırasıyla yüksek, yüksek, orta, orta, yüksek, orta, orta ve orta düzeylerde olmak üzere anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken (sırasıyla  $r=0.623$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.600$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.513$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.496$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.632$  ve  $p<0.01$ ,  $r=0.533$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.575$  ve  $p<0.05$ ,  $r=0.516$  ve  $p<0.05$ ), aynı dokuda ölçülen hiçbir KOK türevine ait konsantrasyon ile arasında anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır.

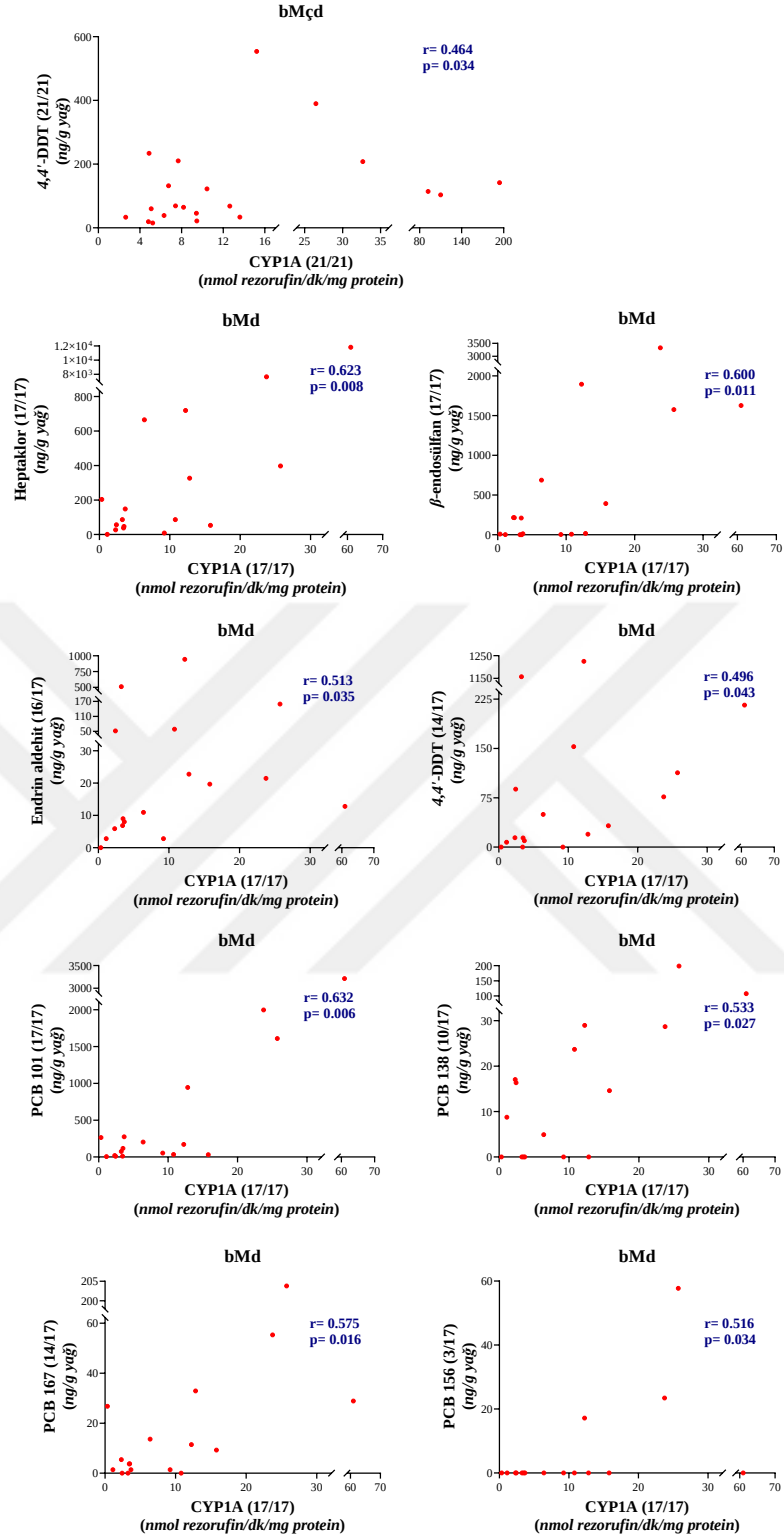
**Tablo 39.** Böbrek malign tümör grubu malign tümör çevre doku ve malign tümör dokusu örnekleri CYP1A aktivitedüzeyleri ile KOK düzeylerinin çapraz korelasyon analiz sonuçları.

r: korelasyon katsayısını ifade etmektedir.

| KOK Türü             | Malign Tümör Çevre Doku<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |              |                             | Malign Tümör Dokusu<br>CYP1A Aktivitesi<br>&<br>KOK Konsantrasyonu |              |                             |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|
|                      | r <sup>1</sup>                                                         | p            | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> | r <sup>1</sup>                                                     | p            | Ölçülen/Toplam <sup>2</sup> |
| $\alpha$ -HCH        | 0.017                                                                  | 0.943        | 21/21-13/21                 | -0.142                                                             | 0.586        | 17/17-10/17                 |
| $\beta$ -HCH         | -0.274                                                                 | 0.229        | 21/21-21/21                 | 0.475                                                              | 0.054        | 17/17-17/17                 |
| $\gamma$ -HCH        |                                                                        |              | 21/21-0/21                  | -0.135                                                             | 0.607        | 17/17-3/17                  |
| $\delta$ -HCH        | -0.047                                                                 | 0.841        | 21/21-15/21                 | -0.284                                                             | 0.269        | 17/17-2/17                  |
| Heptaklor            | -0.130                                                                 | 0.575        | 21/21-21/21                 | 0.623                                                              | <b>0.008</b> | 17/17-17/17                 |
| $\alpha$ -endosülfan | -0.037                                                                 | 0.873        | 21/21-7/21                  | -0.193                                                             | 0.458        | 17/17-9/17                  |
| 4,4'-DDE             | -0.118                                                                 | 0.610        | 21/21-21/21                 | -0.042                                                             | 0.874        | 17/17-16/17                 |
| $\beta$ -endosülfan  | 0.092                                                                  | 0.691        | 21/21-21/21                 | 0.600                                                              | <b>0.011</b> | 17/17-17/17                 |
| 4,4'-DDD             | 0.185                                                                  | 0.423        | 21/21-1/21                  | 0.011                                                              | 0.965        | 17/17-6/17                  |
| Endrin aldehit       | -0.153                                                                 | 0.507        | 21/21-20/21                 | 0.513                                                              | <b>0.035</b> | 17/17-16/17                 |
| Endosülfan sülfat    | 0.063                                                                  | 0.785        | 21/21-9/21                  | 0.324                                                              | 0.205        | 17/17-7/17                  |
| 4,4'-DDT             | 0.464                                                                  | <b>0.034</b> | 21/21-21/21                 | 0.496                                                              | <b>0.043</b> | 17/17-14/17                 |
| PCB 28               | -0.225                                                                 | 0.328        | 21/21-6/21                  | 0.300                                                              | 0.243        | 17/17-13/17                 |
| PCB 101              | -0.149                                                                 | 0.518        | 21/21-19/21                 | 0.632                                                              | <b>0.006</b> | 17/17-17/17                 |
| PCB 138              | -0.061                                                                 | 0.794        | 21/21-3/21                  | 0.533                                                              | <b>0.027</b> | 17/17-10/17                 |
| PCB 153              | -0.120                                                                 | 0.603        | 21/21-14/21                 | 0.385                                                              | 0.127        | 17/17-12/17                 |
| PCB 180              | -0.148                                                                 | 0.523        | 21/21-1/21                  | 0.158                                                              | 0.544        | 17/17-3/17                  |
| PCB 81               |                                                                        |              | 21/21-0/21                  | -0.109                                                             | 0.676        | 17/17-2/17                  |
| PCB 77               | -0.133                                                                 | 0.567        | 21/21-4/21                  | 0.202                                                              | 0.436        | 17/17-13/17                 |

|          |        |       |             |        |              |             |
|----------|--------|-------|-------------|--------|--------------|-------------|
| PCB 114  | 0.082  | 0.723 | 21/21-13/21 | 0.376  | 0.137        | 17/17-10/17 |
| PCB 105  |        |       | 21/21-0/21  | 0.357  | 0.159        | 17/17-1/17  |
| PCB 126  |        |       | 21/21-0/21  |        |              | 17/17-0/17  |
| PCB 167  | 0.086  | 0.712 | 21/21-10/21 | 0.575  | <b>0.016</b> | 17/17-14/17 |
| PCB 156  | -0.185 | 0.423 | 21/21-1/21  | 0.516  | <b>0.034</b> | 17/17-3/17  |
| PCB 157  |        |       | 21/21-0/21  |        |              | 17/17-0/17  |
| PCB 169  | -0.222 | 0.334 | 21/21-1/21  | 0.144  | 0.580        | 17/17-2/17  |
| PCB 189  | -0.203 | 0.377 | 21/21-5/21  | 0.016  | 0.952        | 17/17-8/17  |
| PBDE 17  |        |       | 21/21-0/21  |        |              | 17/17-0/17  |
| PBDE 47  |        |       | 21/21-0/21  | 0.051  | 0.846        | 17/17-1/17  |
| PBDE 66  | -0.122 | 0.597 | 21/21-2/21  | 0.105  | 0.688        | 17/17-3/17  |
| PBDE 100 | -0.144 | 0.533 | 21/21-8/21  | -0.311 | 0.225        | 17/17-2/17  |
| PBDE 153 | 0.369  | 0.099 | 21/21-1/21  |        |              | 17/17-0/17  |

<sup>1</sup>: Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı parametrik olmayan Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir.



**Şekil 47.** Böbrek malign grup malign tümör çevre ve malign tümör doku CYP1A aktivitesi ve KOK konsantrasyonlarının birbirleriyle olan korelasyon analizinin istatistiksel açıdan önemli saptanan verilerine ait grafikler.

**bMçd;** böbrek grubu malign tümör grup malign tümör çevre dokuyu, **bMd;** böbrek grubu malign tümör grup malign tümör dokuyu ifade etmektedir.

Malign tümör çevre doku CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden sadece 1 adet OCP türevi ile anlamlı pozitif korelasyon değeri saptanmışken, hiçbir türevde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Malign tümör doku CYP1A aktivitesi ile tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevi arasında, malign tümör dokuda ölçülen 4 adet OCP türevi, 2 adet indikatör PCB türevi ve 2 adet dbPCB türevi ile anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, hiçbir türevde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır.



## Tartışma

Bu tez çalışmasında mide ve böbrek kanseri nedeniyle cerrahi operasyona alınan hasta gruplarından sağlanan biyolojik örneklerde 32 adet Kalıcı Organik Kirlenici'nin (KOK) miktarları belirlenmiş ve hastalarda gözlenen kanserlerle ilişkisi analiz edilmiştir.

Mide kanserli 50 ve mide küçültme ameliyatına alınan 50 hastadan sırasıyla malign tümörlü mide doku örneği ve sağlıklı mide doku örneği, ortak olarak ise omentum (iç organların üzerini kaplayan yağ dokusu), venöz kan ve idrar örnekleri alınmıştır. Mide küçültme ameliyatlarından sağlanan sağlıklı doku örnekleri, kanserli doku örnekleri için kontrol grubunu oluşturmuştur.

İkinci grup olan böbrek kanserli hasta grubunda ise 45 malign tümörlü, 7 benign tümörlü hastadan aynı biyolojik örnekler alınmıştır. Böbrek grubunda mide grubunda olduğu gibi sağlıklı bireylerden böbrek dokusu alınamayacağı için tamamen sağlıklı bir kontrol grubu oluşturulamamıştır. Bunun yerine iki farklı kontrol grubu oluşturulmuştur; ilki kanser olmayan benign böbrek tümörü grubu, ikincisi ise kanserli dokuların çevresinde yer alan sağlıklı dokuların oluşturduğu gruptur. Kan ve idrarda ölçülecek parametreleri karşılaştırmak için ayrıca 20 kişilik bir tamamen sağlıklı kontrol grubu daha oluşturulmuştur.

Ardından gerek mide, gerekse böbrek gönüllü kontrol ve hasta gruplarında öncelikle kan ve doku KOK konsantrasyonları ölçülmüştür. Ölçülen KOK türevlerinin faz 1 ve faz 2 biyotransformasyon reaksiyonlarını katalize eden ana enzimlerin genetik polimorfizm frekanslarını belirlemek amacıyla her bir gruptaki kan örneklerinden DNA izolasyonu yapılmıştır. Son olarak bu enzimlerden sitokrom P450 1A1'in spesifik aktivitesi, her bir grupta belirlenmiş, yanı sıra tüm idrar örneklerinde sistemik protein ve DNA hasar yıkım ürünü olan parametreler ölçülmüştür.

Öncelikle kanserli dokuların KOK konsantrasyonları kendi kontrol gruplarındaki eşdeğer dokuların KOK konsantrasyonları ile kıyaslanarak kanser olan ve olmayan bireyler ya da dokular arasında anlamlı bir fark olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Ardından kan örneklerinde ölçülen KOK konsantrasyonlarının aynı bireylerin mide veya böbrek doku konsantrasyonları ve omentum ya da prerenal yağ konsantrasyonları ile korele olup olmadığı analiz edilmiştir. Buradaki amaç kanda ölçülecek kirlenici konsantrasyonlarının iç organ konsantrasyonlarını yansıtır

yansıtmadığının belirlenmesidir. Yansıtması durumunda iç organlara kıyasla ulaşılabilen bir biyolojik örnek olan kanda ölçülecek KOK konsantrasyonları aracılığı ile bireylerin iç organ konsantrasyonlarını öngörmek mümkün olacak ve dolayısıyla o bireyin söz konusu mide ya da böbrek kanserlerine yatkınlığı hakkında yorum yapılabilecektir.

Mide ya da böbrek kanserleri ile internal KOK konsantrasyonları arasındaki olası ilişkiye yönelik incelenen başka bir konu bu kirleticilerin insanda biyotransformasyon reaksiyonlarını katalize eden enzimler ve önemli hücresel hedefler olan DNA ve proteinlerin oksidatif hasarlarını onaran bazı enzimlerin ne oranda genetik polimorfizm gösterip göstermediğidir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki genetik polimorfizm frekanslarının farklı olup olmaması ve hasta grubunda gözlenen kanser türü için bir risk faktörü rolü oynayıp oynamadığı, toplumda hangi bireylerin söz konusu kansere yakalanma olasılığının yüksek olduğu, hastalığın oluşum mekanizması, seyri ve prognozu açısından önemlidir. Hasta ve kontrol gruplarında belirlenmiş olan genetik polimorfizm frekanslarının hastalarda gözlenen kanserlerle ilişkisi, ham verinin olduğu gibi analiz edilmesinin yanı sıra yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapılarak da değerlendirilmiştir.

Tez çalışmasında mide ve böbrek kanseri olmak üzere iki farklı hasta grubu ile çalışılmış olduğu için elde edilen sonuçlar da daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla ayrı başlıklar altında tartışılmıştır.

## **A) Mide**

### ***Mide grubu kan KOK-kanser ilişkisi***

Mide kontrol grubu kan örneklerinde saptanan 7 adet KOK türevine (4,4'-DDD, endrin aldehit, PCB 101, PCB 77, PCB 126, PCB 169 ve PBDE 47) ait düzeyler, malign tümör grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu türevlerden 4,4'-DDD, IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 2A'da yer alan 4,4'-DDT'nin metabolitidir, ayrıca PCB'ler de IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 1'de yer almaktadır (IARC, 2021). Bilindiği üzere kanser latent periyodu uzun olan bir hastalıktır, gönüllülerin ileriye dönük olarak izlenmesi ve olası ortaya çıkabilecek hastalık durumlarının saptanması bu madde grubu açısından büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte kan vücuttaki diğer dokulara

kıyasla daha fazla dinamizme sahip bir dokudur ve zenobiyotiklere maruziyet sonrası gerçekleşen absorpsiyondan fazından itibaren zenobiyotikler tüm dokulara ulaşabilir hale gelmektedir. Analizi yapılan KOK türevleri degridasyona dayanıklı ve lipofilik özellikleri yüksek olan kimyasallardır. Absorpsiyon sonrası KOK'lar kandan yağ içeriği fazla olan hedef dokulara doğru dağılım gösterme eğiliminde olabilirler ve dokularda az da olsa biyotransformasyona uğrayıp atılırlarken büyük bir çoğunluğu adipöz dokularda birikme eğilimi gösterebilmektedir. Kilo kaybı ile kan KOK konsantrasyonlarının artabileceğini Kim ve ark. yayınladıkları çalışmada göstermiştir (Kim ve ark., 2011). Kontrol grubu kan örneklerinde bazı KOK türevlerinin daha yüksek saptanması, maruz kalınan KOK türevlerinin kilo kaybı nedeniyle depolandığı adipöz dokudan yüksek konsantrasyonda kana salınması olabilir. Malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan 3 adet KOK türevi (4,4'-DDE, PCB 153 ve PCB 157) kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu türevlerden 4,4'-DDE, IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 2A'da yer alan 4,4'-DDT'nin metabolitidir, ayrıca PCB'ler de IARC'nin yaptığı karsinogenite sınıflandırmasında Grup 1'de yer almaktadır (IARC, 2021) ve bu maddelerin yüksek kan düzeylerinin mide kanseri ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde çeşitli kanser türleri ile kan KOK düzeyleri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak üzere yapılan kısıtlı sayıda çalışmalar mevcuttur. Pi ve ark. çeşitli OCP ve PCB türevlerinin prostat kanseri ile olan ilişkisini incelemek üzere vaka-kontrol çalışması verilerini 2016 yılında yayınlamışlardır ve araştırmacılar, bazı KOK türevlerine ait (4,4'-DDE, 4,4'-DDT, PCB 153 ve PCB 138) serum düzeylerinin vaka grubunda daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Pi ve ark., 2016). Tez çalışması içerisinde yer alan KOK'lara ait erkeklerde yapılan istatistiki değerlendirme sonucunda ise sadece 4,4'-DDE'nin malign tümör grubu kan örneklerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (kontrol<sub>medyan</sub>:1.28 ng/mL tam kan, malign tümör<sub>medyan</sub>:3.82 ng/mL tam kan p<0.05). Wielsøe ve ark. 2017 yılında çeşitli çevresel kirleticilere ait serum düzeylerinin kadınlarda meme kanserindeki risk düzeylerine ait bir çalışma yayınlamışlardır ve serum  $\Sigma$ PCB (PCB 99, -101, -105, -118, -128, -138, -153, -156, -170, -180, -183 ve 187) ve 4,4'-DDE düzeylerinin kontrol gruba kıyasla kanser grubunda daha yüksek düzeylerde saptamışlarken, 4,4'-DDT ve  $\beta$ -HCH düzeyleri arasında ise herhangi bir fark saptamamışlardır (Wielsøe ve ark., 2017). Tez çalışmasında ise mide grubu kadın gönüllüleri kan örneklerinde (kontrol

34, malign tümör 14 gönüllüden oluşmaktadır) yapılan çalışmaya benzer olacak şekilde  $\Sigma$ PCB, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT ve  $\beta$ -HCH düzeyleri incelendiğinde sadece 4,4'-DDE düzeyleri malign tümör grubunda kontrole kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (kontrol<sub>medyan</sub>:1.22 ng/mL tam kan, malign tümör<sub>medyan</sub>: 3.15 ng/mL tam kan ve  $p<0.05$ ). Deziel ve ark. yapıcı tiroid hormonlarına benzer olmaları nedeniyle çeşitli PCB (PCB 28, -66, -74, -99, -105, -114, -118, -138&158, -146, -153, -156, -157, -167, -170, -178, -180, -183, -187, -189, -194, -196&203, -199, -206 ve -209) ve OCP ( $\beta$ -HCH, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT) türevlerinin tiroid kanseri ile ilişkisini incelemek üzere vaka-kontrol çalışması verilerini 2021 yılında yayınlamışlardır, araştırmacılar analiz ettikleri KOK türevlerinden hiçbirine ait serum konsantrasyonlarının vaka ve kontrol grupları arasında istatistiki bir farka sahip olmadığını saptamışlardır (Deziel ve ark., 2021). Tez çalışmasında ise malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan 4,4'-DDE, PCB 153 ve PCB 157 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmışken, 4,4'-DDD, endrin aldehit, PCB 101, PCB 77, PCB 126, PCB 169 ve PBDE 47 düzeyleri ise malign tümör grubu kan örneklerinde daha düşük saptanmıştır.

#### ***Mide grubu doku KOK-kanser ilişkisi***

Mide grubu doku KOK kanser ilişkisi ile ilgili olarak kontrol dokusundan saptanan 4 adet KOK türevi (PCB 153, PCB 105, PCB 189 ve PBDE 100) düzeyleri malign tümör dokusuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Kontrol dokusunda daha yüksek düzeylerde bu maddelerin saptanması, bu grupta yer alan gönüllülerin hücrel koruyucu mekanizmalara ait kapasitelerin örneklem yapılan zamana kadar aşılmamış olabileceğini düşündürmektedir. Malign tümörlü dokuda saptanan 13 KOK (HCH'ler ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), heptaklor,  $\beta$ -endosülfan, endrin aldehit, PCB 28, PCB 101, PCB 138, PCB 77, PCB 114 ve PBDE 17) türevi kontrol dokusuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Malign tümör dokusunda daha yüksek konsantrasyonda saptanan  $\gamma$ -HCH ve PCB'ler IARC Grup 1'de yer alırken, heptaklor ve diğer HCH türevleri ( $\alpha$ ,  $\beta$ , ve  $\delta$ ) ise Grup 2B'de yer almaktadır (IARC, 2021). Bu türevlerin karsinojenik potansiyelleri IARC tarafından yapılan sınıflandırmaya göre bilinmekteydi, fakat  $\beta$ -endosülfan, endrin aldehit ve PBDE 17 IARC tarafından herhangi bir karsinojenisite sınıflandırmasında yer almamasına rağmen elde ettiğimiz sonuçlar, mide kanserinde risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubu ometum örneklerinde saptanan sadece 1 adet KOK türevi ( $\delta$ -HCH) düzeyi kanser grubuna kıyasla anlamlı

derecede daha yüksek saptanmıştır. IARC tarafından Grup 2B karsinojen olarak tanımlanan  $\delta$ -HCH, kontrol grubu omentum örneklerinde daha yüksek düzeylerde saptanması, mide malign tümörü olmayan bireylerin omentum dokularında daha fazla yağlı dokuda tutulum gösterip, omentum dokusundan salınım hızının kanser grubuna göre çok daha yavaş olabileceğini düşündürmektedir. Malign tümör grubu omentum örneklerinde saptanan 6 adet KOK türevi (4,4'-DDE, PCB 153, PCB 180, PCB 126, PCB 167 ve PBDE 153) düzeyi mide kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu türevlerden 4,4'-DDE, IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 2A'da yer alan 4,4'-DDT'nin metabolitidir, ayrıca PCB'ler de IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 1'de yer almaktadır ve bu maddelerin yüksek omentum düzeylerinin mide kanseri ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (IARC, 2021).

Literatürde mide dokularında KOK analizlerinin yapıldığı bir çalışma bulunmamaktadır, bu nedenle yapılan tez çalışması mide malign tümörlü ve tümörlü olmayan dokularda KOK analizleri yapılan ilk çalışma olma niteliği taşımaktadır. Mide dokuları KOK konsantrasyonları farklı çalışmamalarla kıyaslama yapmak mümkün değilken, omentum dokularına ait literatürde yer alan çeşitli kanser çalışmalarıyla tez çalışmasının verileri kıyaslanmıştır. Hardell ve ark. 2006 yılında yayınladıkları prostat kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmasında, omentum örneklerinde çeşitli KOK türevlerinin konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir ve elde ettikleri sonuçlar **Tablo 40**'ta tez çalışmasında yer alan erkeklere ait verilerle kıyaslanmıştır (Hardell, Andersson, ve ark., 2006). Araştırmacıların verilerine kıyasla 4,4'-DDE tez çalışmasında daha yüksek konsantrasyonda saptanmışken, PCB 153 ise daha düşük konsantrasyonda saptanmıştır. Araştırmacılar, tez çalışmasına kıyasla daha fazla sayıda PCB türevi analizlerini yapmalarına nedeniyle toplam PCB konsantrasyonları tez çalışması verilerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda olduğu görülmekte iken, daha fazla sayıda PBDE türevi analizleri yapmalarına rağmen daha düşük konsantrasyonda  $\sum$ PBDE türevi saptamışlardır (**Tablo 40**).

**Tablo 40.** Mide grubu erkek gönüllülere ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı         | Tez               |                     | Hardell ve ark., 2006 |                   |
|-----------------|-------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|
|                 | Kontrol (n=16)    | Malign Tümör (n=36) | Kontrol (n=20)        | Vaka (n=58)       |
| 4,4'-DDE        | 443               | 1006                | 291                   | 438               |
| PCB 153         | 0                 | 0                   | 185                   | 252               |
| Toplam PCB'ler  | 50 <sup>1</sup>   | 100 <sup>1</sup>    | 946 <sup>2</sup>      | 1031 <sup>2</sup> |
| Toplam PBDE'ler | 10.9 <sup>3</sup> | 12.0 <sup>3</sup>   | 2.2 <sup>4</sup>      | 2.4 <sup>4</sup>  |

<sup>1</sup>:PCB 28, -77, -81, -101, -105, -114, -126, -138, -153, -156, -157, -167, -169, -180 ve -189 türevlerini içermektedir. <sup>2</sup>:PCB 28, -52, -47, -74, -66, -101, -99, -110, -118, -114, -105, -153, -141, -138, -128/167, -156, -157, -178, -182/187, -183, -174, -177, -172/192, -180, -170/190, -189, -202, -200, -199, -201, -196/203, -195, -194, -208, -207, -206 ve -209 türevlerini içermektedir. <sup>3</sup>:PBDE 17, -47, -66, -100 ve -153 türevlerini içermektedir. <sup>4</sup>:PBDE 28, -47, -66, -100, -99, -85, -154, -153, -138 ve -183 türevlerini içermektedir.

Arrebola ve ark. 2014 yılında yayınladıkları ve dokuzuncu yıldaki izleme verilerinin yer aldığı kohort çalışmasında çeşitli konsantrasyonlarda PCB (PCB 138, -153 ve -180) ve OCP ( $\beta$ -HCH, 4,4'-DDE ve HCB) türevlerinin adipöz doku düzeylerini saptamışlardır (Arrebola ve ark., 2014). Tez çalışmasında mide grubu kadın ve erkeklerde ölçülen aynı türevlerin konsantrasyonları **Tablo 41**'de Arrebola ve ark. bulgularıyla kıyaslayarak gösterilmiştir. Genel olarak veriler kıyaslandığında Arrebola ve ark. yayınladıkları çalışmada daha fazla bireylerin yer aldığı görülmektedir. Tez çalışmasında mide grubu kadınlarda ölçülen 4,4'-DDE türevi dışındaki diğer türevlerin konsantrasyonları Arrebola ve ark. bulgularına kıyasla daha düşük düzeylerde saptanmıştır. Erkeklerde ise kadınlardakilere benzer bir kıyaslama söz konusu iken sadece malign tümör grubu  $\beta$ -HCH düzeyleri Arrebola ve ark. bulgularına kıyasla daha yüksek düzeyde saptanmıştır. İlginç bir sonuç olarak tez çalışması kapsamında hem kadınlarda hem de erkeklerde saptanan 4,4'-DDE türevinin Arrebola ve ark. yayınladıkları çalışma verilerine kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. 4,4'-DDE, 4,4'-DDT'in biyotransformasyonu sonucu oluşan bir metabolittir ve elde edilen bu veri tez çalışması kapsamında yer alan mide grubu kadın ve erkeklerin Arrebola ve ark.

yayınladıkları çalışmada yer alan bireylere kıyasla daha fazla 4,4'-DDT'ye maruz kalmış olabileceğini işaret etmektedir.

**Tablo 41.** Mide grubu kadın ve erkek adipöz doku KOK konsantrasyonlarının (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı      | Kadın (Adipöz doku) |                     |                                | Erkek (Adipöz doku) |                     |                                |
|--------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
|              | Kontrol (n=34)      | Malign Tümör (n=14) | Arrebola ve ark., 2014 (n=180) | Kontrol (n=16)      | Malign Tümör (n=36) | Arrebola ve ark., 2014 (n=188) |
| $\beta$ -HCH | 14.5                | 3.0                 | 16.1                           | 6.5                 | 16.5                | 7.3                            |
| 4,4'-DDE     | 497.8               | 499.4               | 113.0                          | 442.5               | 1006.4              | 66.4                           |
| PCB 138      | 16.8                | 18.9                | 87.7                           | 24.4                | 32.5                | 71.9                           |
| PCB 153      | 3.3                 | 4.4                 | 231.4                          | 5.2                 | 16.9                | 212.3                          |
| PCB 180      | 6.4                 | 7.7                 | 175.0                          | 5.2                 | 29.9                | 179.0                          |

Mustieles ve ark. 2021 yılında yayınladıkları vaka-kontrol çalışmasında OCP ve PCB türevlerinden bazılarının adipöz dokularda ölçümelerini yapmışlardır ve tez çalışmasında da ortak olarak ölçülen bu türevlere ait karşılaştırmalı sonuçlar **Tablo 42'**de gösterilmiştir (Mustieles ve ark., 2021). Araştırmacıların kontrol grubunda ölçtükleri  $\beta$ -HCH düzeyleri, tez verilerine kıyasla daha düşük konsantrasyonda iken, araştırmacıların oluşturduğu kanser grubunda daha yüksek düzeylerde saptamışlardır. Tez çalışmasında adipöz dokularda ölçülen 4,4'-DDE konsantrasyonları araştırmacıların hem kontrol hem de kanser grubu verilerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda olduğu görülmekte iken, adipöz doku PCB 138, -153 ve -180 düzeyleri ise araştırmacıların elde ettikleri verilerde daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Tablo 42.** Mide grubu gönüllülerine ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı      | Tez            |                     | Mustieles ve ark., 2021 |                                    |
|--------------|----------------|---------------------|-------------------------|------------------------------------|
|              | Kontrol (n=50) | Malign Tümör (n=50) | Kontrol (n=304)         | Kanser Türleri <sup>1</sup> (n=44) |
| $\beta$ -HCH | 12.7           | 10.6                | 9.4                     | 19.2                               |
| 4,4'-DDE     | 469.6          | 929.7               | 78.1                    | 175.7                              |
| PCB 138      | 17.8           | 29.0                | 70.2                    | 110.9                              |
| PCB 153      | 3.6            | 13.8                | 204.3                   | 310.4                              |
| PCB 180      | 6.2            | 25.0                | 171.2                   | 260.9                              |

<sup>1</sup>:Kolon, akciğer, rektum, larinks, deri, lösemi, bukkal mukoza, malign mide neoplazmlar, karaciğer, abdominal gastrointestinal stromal tümörler, bağ doku, mesane, beyin, tiroid, foliküler lenfoma, çoklu miyelom, meme, prostat, uterus, testis kanserlerini içermektedir.

Literatürde yer alan çeşitli kanser türlerinin araştırıldığı kan ve adipöz doku KOK konsantrasyonuna ait veriler tez çalışması sonucunda elde edilen veriler ile kıyaslanmıştır. Kıyaslama sonucunda benzer olabilecek çıkarımlar elde edilse de farklı sonuçlar da elde edilmiştir. Farklı sonuçların ortaya çıkmasında, çalışmalarda yer alan bireylerin genetik farklılıktan kaynaklanabilecek kansere yatkınlığı, yeme içme alışkanlıklarındaki farklılıklar, kültürel yaşamdan kaynaklanan farklılıklar, maruz kalınan KOK düzeylerinin farklılığı gibi çeşitli etkenlerin rol alabileceği düşünülmektedir.

Kontrol ve malign tümör gruplarında çeşitli düzeylerde saptanan KOK'ların kıyaslamaları sonucunda kontrol grubunda malign tümör grubuna kıyasla daha yüksek saptanan KOK türevlerinden hiçbiri kan, doku ve omentum arasında uyumlu olabilecek sonuç saptanmamıştır. Hem kan hem de omentum dokularında saptanan 4,4'-DDE ve PCB 153 konsantrasyonları malign tümör grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmışken, benzer ilişkiye dokular için rastlanmamıştır. Malign tümör grubunda kontrole kıyasla daha yüksek konsantrasyonda 4,4'-DDE saptanması, bu grupta yer alan gönüllülerin ana madde olan 4,4'-DDT'ye daha fazla maruz kaldığını düşündürmektedir. İlginç bir şekilde PCB 153 türevi KOK kan ve omentum doku konsantrasyonu malign tümör grubunda daha yüksek iken, doku konsantrasyonu daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol dokusunda malign tümörlü dokuya kıyasla daha fazla saptanması ise bu KOK türevinin tümör dokusuna daha az oranda nüfuz edebileceğini düşündürmektedir.

### ***Mide grubu kan-doku KOK düzeyleri ilişkisi***

Tez çalışmasının amaçları içerisinde yer alan bir diğer amaç ise kan ve dokularda ölçülen KOK türevlerinin birbirleriyle arasındaki olası ilişkinin araştırılmasıdır. Hem kontrol hem de malign tümör grubu gönüllülerinin kan ve dokulardan elde edilen KOK düzeyleri grupların kendi içlerinde birbirleriyle çapraz korelasyon analizleri yapılarak kan ve dokular arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Kontrol grubu kan ve kontrol dokusu verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet indikatör PCB türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Kontrol grubu kan ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Kontrol mide dokusu ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör grubu kan ve malign tümör dokusu verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 4 adet OCP türevinde ve 2 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, sadece 1 adet indikatör PCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Malign tümör grubu kan ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde, 1 adet indikatör PCB türevinde ve 2 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Malign tümör dokusu ve omentum verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde, 1 adet indikatör PCB türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 2 adet OCP türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır.

4,4'-DDT'nin biyotransformasyon ürünü olan 4,4'-DDE, hem kontrol hem de malign tümör grubunda kan ve dokular arasında pozitif korelasyon göstermiştir, ana madde olan 4,4'-DDT ise kan ve dokular arasında ilişki saptanmamıştır, sadece kontrol dokusu ve omentum arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç uzun süre ülkemizde de kullanılmış olan 4,4'-DDT'nin kan ve dokular arası ilişkisinin

biyotransformasyon ürünü olan 4,4'-DDE'ye kıyasla farklı bir kinetiğe sahip olabileceğini düşündürmektedir. PCB 138 hem kontrol grubu hem de malign tümör grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda kan-doku arasında negatif ilişkili olarak saptanmıştır. PBDE 100 hem kontrol grubu hem de malign tümör grubunda yapılan korelasyon analizi sonucunda kan-doku ve kan-omentum arasında pozitif ilişkili olarak saptanmıştır. OCP türevlerinden  $\beta$ -HCH ve  $\beta$ -endosülfan hem kontrol grubu hem de malign tümör grubunda doku-omentum arasında yapılan analiz sonucunda negatif ilişkili olarak saptanmışken,  $\delta$ -HCH ise pozitif ilişkili olarak saptanmıştır. Elde edilen bu veriler bazı KOK türevlerinin hastalık durumdan bağımsız olarak bireylerde kan ve dokular arasında benzer ilişkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Tez çalışmasında uzun yıllar boyunca çevrede bulunması olası KOK türevlerinin biyolojik izlenmesinde iç organlara kıyasla çok daha kolay ulaşılabilen kanın total vücut KOK konsantrasyonu için biyogösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı yapılan kan ve dokular arasındaki korelasyonlarla saptanmıştır. Bu yaklaşım 2014 yılında yayınlanan ve araştırmacılarının içerisinde yer aldığım çalışmada yabancı su kuşlarına uygulanmış ve kanda bazı KOK türevlerinin doku miktarları ile korele olduğu gösterilmiştir (Kocagoz ve ark., 2014). Benzer kan-doku ilişkisinin insanlarda da geçerli olup olmadığı, insanlarda basit bir kan analizi ile total vücut KOK miktarının ve bununla ilişkili toksisite riskinin hesaplanabilecek olması nedeniyle önemlidir. Ayrıca omentum ve mide dokuları arasında yapılan korelasyon analizleriyle de dokularda bulunması olası olan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkisi saptanmıştır. Kan ve dokulardaki KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkileri çeşitli korelasyon düzeyleriyle saptanmıştır, ayrıca gönüllü sayılarının artırılmasıyla ve daha ileri çalışmalarla birlikte mide kanserinde biyogösterge olarak KOK düzeyleri kullanılabilir, bu durum da önleyici sağlık hizmetleri açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. Literatürde doku KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkisini gösteren meme kanserine ait bir çalışma bulunmaktadır. Artacho-Cordón ve ark. meme kanseri hastaların serum ve adipöz doku örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonlarının birbirleriyle pozitif ilişkili ( $r=0.63$ ,  $p<0.05$ ) olduğunu saptamışlardır (Artacho-Cordon ve ark., 2015). Literatür verilerine benzer şekilde tez çalışmasında da hem kontrol hem de malign tümör grubu kan-omentum 4,4'-DDE konsantrasyonlarının birbirleriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.

### ***Mide grubu enzim genetik varyasyonu-kanser ilişkisi***

Tez çalışması kapsamında mide malign tümörü gelişiminde genetik varyasyonun önemini saptamak amacıyla KOK'ların biyotransformasyon süreçlerinde yer alması olası olan faz II enzimlerinden GSTP1, GSTM1 ve GSTT1'i, faz I enzimlerinden CYP1A1'i ve DNA onarım enzimi olan OGG1'i kodlayan genlerdeki varyasyonlar beyaz ırkta incelenmiştir. Hardy Weinberg uyumu analizi ile GSTP1, CYP1A1 ve OGG1 enzimleri genetik varyasyon analizinde kontrol ve malign tümör gruplarında yer alan gönüllülerin birbirleriyle akrabalık derecesinde yakınlık gösteren gruplardan oluşmadığı saptanmıştır (kontrol ve malign tümör  $p>0.05$ ), elde edilen bu veriler tez çalışmasında yer alan gönüllülerdeki genetik çeşitliliğin ve olası riskin daha doğru bir şekilde ortaya konulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Literatürde genel olarak GSTP1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliklerin mide tümör riski oluşturmadığına yönelik çalışmalar bulunsa da nadir olarak mide tümörü riskine yol açtığına dair çalışma da yer almaktadır (Garcia-Gonzalez ve ark., 2012; Nguyen ve ark., 2010; Setiawan ve ark., 2001; Tamer ve ark., 2005; Wang ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2011). Setiawan ve ark. 2001 yılında yayınladıkları Çin'de yapılan çalışmada 84 kontrol ve 429 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliklerin mide kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığını saptamışlardır (Setiawan ve ark., 2001). Ülkemizde Tamer ve ark. 2005 yılında yayınladıkları çalışmada Mersin ve Kocaeli bölgelerinden 204 kontrol ve 70 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliklerin mide kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığını saptamışlardır (Tamer ve ark., 2005). Nguyen ve ark. 2010 yılında yayınladıkları Vietnam'da yaptıkları çalışmada 109 kontrol ve 59 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan genin varyant olan bireylerde anlamlı mide kanseri riski saptamamışlardır (Nguyen ve ark., 2010). Zhang ve ark. 2011 yılında yayınladıkları Çin'de yaptıkları çalışmada 412 kontrol ve 194 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan genin varyant olan bireylerde anlamlı mide kanseri riski saptamamışlardır (Zhang ve ark., 2011). García-González ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada İspanyol beyaz ırktan 557 kontrol ve 557 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliklerin mide kanseri riskinde anlamlı bir artışa neden olmadığını saptamışlardır (Garcia-Gonzalez ve ark., 2012). Wang ve ark. 2017 yılında yayınladıkları Çin'de

yaptıkları çalışmada 300 kontrol ve 216 mide kanseri vakası yer almaktadır ve GSTP1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliklerin mide kanseri riskini 1.42 (%95 *CI*:1.007-1.989,  $p<0.05$ ) kat artırdığını saptamışlardır (Wang ve ark., 2017). Tez çalışmasında ise literatürde yer alan genel sonuçların aksine yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara içme alışkanlığına göre düzeltme yapılarak elde edilen veriler dikkate alındığında GSTP1 enzimini kodlayan geni varyant olan bireyler, yabancıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla mide malign tümör riski 5.21 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Elde edilen bu verinin genel literatür verilerine kıyasla farklı olmasının nedeni olarak seçilen popülasyonun genetik çeşitliliğindeki farklılık oranları, literatürdeki bazı çalışmalara kıyasla nispeten daha az sayıda olgu-kontrol grubunun olması ve ırksal farklılıklar olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliğin mide kanseri riskine karşı çelişkili sonuçların yer aldığı çalışmalar yer almaktadır (Hidaka ve ark., 2016; Kobayashi ve ark., 2009; Wideroff ve ark., 2007). Hidaka ve ark. Japonya’da yaptıkları çalışmada 457 kontrol ve 457 mide kanseri vakası yer almaktadır ve CYP1A1 enzimini kodlayan genin varyant olan bireylerde mide kanseri riskini 1.65 (%95 *CI*:1.17–2.32,  $p<0.05$ ) kat daha artırdığını saptamışlardır (Hidaka ve ark., 2016). Wideroff ve ark. 2007 yılında yayınladıkları çalışmada ABD’de yaşayan 209 kontrol, 60 kardiya adenokarsinomu ve 56 diğer gastrik adenokarsinoma vakası yer almaktadır ve CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliğin mide kanseri ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (Wideroff ve ark., 2007). Kobayashi ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada Japonya’daki Nagano Prefecture bölgesinde yer alan hastanelerden 296 kontrol ve 149 mide kanseri vakası yer almaktadır ve CYP1A1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliğin mide kanseri ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (Kobayashi ve ark., 2009). Bu tez çalışmasında ise varyant CYP1A1 genine ise sahip olan bireylerde 2.25 (%95 *CI*:0.989-5.121,  $p<0.05$ ) mide malign tümör riskinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Literatürde yer alan bilgilerin farklı olmasının nedeni olarak seçilen popülasyonun genetik çeşitliliğindeki farklılık oranları ve bireylerin yaşam şekillerindeki farklılıklar (maruz kalınan zenobiyotikler, mesleki farklılıklar, tüketilen yiyecek ve içecekler vb.) olabileceği düşünülmektedir.

### ***Mide grubu DNA hasarı***

Mide grubu (kontrol ve malign tümör grupları) idrar örneklerinde DNA hasar parametresi olan 8-OHdG düzeyleri ölçülmüştür. Böylelikle midede malign tümör oluşumunda biyogösterge olarak kullanılması olası DNA hasarının düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. İdrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG düzeyleri kontrol ve malign tümör grupları arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır, idrar örneklerinde analizleri yapılan 8-OHdG'nin mide malign tümöründeki rolü ve malign tümörü için biyogösterge olarak kullanılabilirliğinin ortaya çıkarmak amacıyla daha fazla sayıda bireylerin katıldığı geniş çaplı bir çalışmaya ihtiyacın olduğu düşünülmektedir.

### ***Mide grubu protein hasarı***

Mide grubu (kontrol ve malign tümör grupları) idrar örneklerinde *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri ölçülmüştür. Böylelikle mide malign tümöründe biyogösterge olarak kullanılması olası makromoleküler hasarların düzeyleri kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. İdrar örneklerinde ölçülen protein oksidasyon ürünleri olan klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri kontrol ve malign tümör grupları arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır, fakat ilgi çekici olarak mide kontrol grubu idrar *o,o'*-ditirozin düzeyleri malign tümör grubuna kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda saptanmıştır. *o,o'*-ditirozin oluşumunda miyeloperoksidaz enzimini rol almaktadır (Heinecke, 2002), bu grupta yer alan bireylerin miyeloperoksidaz enzim aktivitesinin malign tümör grubuna kıyasla daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir ve bunun sonucunda da idrarda malign tümör grubuna kıyasla kontrol grubunda daha yüksek *o,o'*-ditirozin düzeylerinin saptanmış olabilir. İdrar örneklerinde analizleri yapılan makromoleküler hasar parametrelerinin (*o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin) mide malign tümöründeki rolü ve malign tümör için biyogösterge olarak kullanılabilirliğinin ortaya çıkarmak amacıyla daha fazla sayıda bireylerin katıldığı geniş çaplı bir çalışmaya ihtiyacın olduğu düşünülmektedir.

### ***Mide grubu doku KOK - CYP1A aktivitesi ilişkisi***

Tez çalışması kapsamında kontrol ve malign tümörlü mide dokularında zenobiyotiklerin biyotransformasyon süreçleri içerisinde yer alan faz 1 enzimlerinden CYP1A enzimi aktivitesi ölçülmüştür. Kontrol ve malign tümör mide dokuları CYP1A aktiviteleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tez çalışması kapsamında ameliyat sonrası elde edilen dokuların büyüklüklerinin kısıtlı olmasından dolayı ve birincil olarak KOK türevlerinin mide kanserindeki rolünü saptayabilmek adına mide dokularında CYP1A aktivitesi saptamak üzere sınırlı sayıda doku örnekleri ile çalışılmıştır. Daha fazla sayıda kontrol ve tümörlü dokunun CYP1A aktivitelerinin ölçülmesi ile olası farklılıkların ortaya daha net çıkarılabileceği ve faz 1 enzimi olan CYP1A'nın aktivitesine ait farklılığının da zenobiyotiklerin biyotransformasyon süreçlerine etkisinin ortaya konulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Tez çalışması kapsamında ayrıca kontrol ve malign tümörlü dokularda ölçülen KOK düzeyleri doku CYP1A aktiviteleri ile olan ilişkisini saptayabilmek amacıyla korelasyon analizleri yapılmıştır. Kontrol dokularında saptanan hiçbir KOK türevi ile dokunun CYP1A aktivitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Malign tümör dokularında saptanan endrin aldehit konsantrasyonları ile dokunun CYP1A aktivitesi arasında orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptanmışken, PCB 114 ise yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. CYP1A aktivitesinin KOK türevleri ile olan ilişkisi, maruz kalınan zenobiyotiklerin biyotransformasyonları sonucu olası toksisiteye neden olabilecek ürünler açısından büyük önem taşımaktadır. Elde edilen korelasyon verileri maruz kalınmış olan KOK türevine göre değişiklik göstermektedir. OCP türevi olan endrin aldehitin CYP1A enzim aktivitesi ile negatif korelasyon göstermesi, bu KOK türevine maruziyet ile enzimin aktivitesinde azalmaya neden olabileceğini düşündürmekte iken, dbPCB türevi olan PCB 114'e maruziyet ile enzim aktivitesinde artmaya neden olabileceği düşünülmektedir. Fakat bireyler zenobiyotiklere tek tek maruz kalmamaktadır, birden çok zenobiyotiğe aynı anda veya farklı zamanlarda maruz kalmaktadır. Bu nedenle elde edilen veriler, malign tümörlü dokudaki CYP1A aktivitesinin aynı dokunun KOK türevi düzeyi ile ilişkisini ortaya konulmasında önemli bir sonuç ortaya çıkarmıştır, fakat teknolojinin ve bilimsel çalışmaların ilerlemesiyle birlikte karışım halinde maruz kalınan zenobiyotiklerin CYP1A enzim aktivitesine etkisi ve sonrasında gerçekleşmesi olası olan zararlı etkilerin ortaya çıkarılabileceği düşünülmektedir.

## **B) Böbrek**

### ***Böbrek grubu kan KOK-kanser ilişkisi***

Böbrek kontrol grubu kan örneklerinde saptanan 11 adet KOK türevine ( $\beta$ -endosülfan, 4,4'-DDD, endrinaldehit, endosülfan sülfat, PCB 138, PCB 77, PCB 114, PCB 126, PCB 157, PCB 189 ve PBDE 153) ait düzeyler, hem benign tümör hem de malign tümör grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu KOK türevlerin yanı sıra sadece malign tümör grubu gönüllülerinde kontrol grubuna kıyasla 5 adet KOK türevinin ( $\delta$ -HCH, PCB 180, PCB 81, PCB 105 ve PBDE 47) konsantrasyonları daha düşük saptanmıştır. Bu türevlerden 4,4'-DDD, IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 2A'da yer alan 4,4'-DDT'nin metabolitidir ve  $\delta$ -HCH ise Grup 2B'de yer almaktadır, ayrıca PCB'ler de IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 1'de yer almaktadır (IARC, 2021).

Kan vücuttaki diğer dokulara kıyasla daha fazla dinamizme sahip bir dokudur ve zenobiyotiklere maruziyet sonrası gerçekleşen absorpsiyondan fazından itibaren zenobiyotikler tüm dokulara ulaşabilir hale gelmektedir. Analizi yapılan KOK türevleri degradasyona dayanıklı ve lipofilik özellikleri yüksek olan kimyasallardır. Absorpsiyon sonrası KOK'lar kandan yağ içeriği fazla olan hedef dokulara doğru dağılım gösterme eğiliminde olabilirler ve dokularda az da olsa biyotransformasyona uğrayıp atılırlarken büyük bir çoğunluğu adipöz dokularda birikme eğilimi gösterebilmektedir. Kontrol grubu kan örneklerinde benign tümör ve malign tümör grubuna kıyasla daha yüksek konsantrasyonda KOK türevlerinin saptanması, maruz kalınan KOK türevlerinin kilo kaybı nedeniyle depolandığı adipöz dokudan yüksek konsantrasyonda kana salınması olabilir. Kısa süre içerisinde fazlaca kilo kaybı da kandaki KOK düzeylerinde artışa neden olabileceği literatürde yapılan çalışma ile de gösterilmiştir (Kim ve ark., 2011). Kanser latent periyodu uzun olan bir hastalıktır, gönüllülerin ileriye dönük süreçlerde izlenmesi ve olası ortaya çıkabilecek hastalık durumlarının saptanması bu KOK türevlerinin etkilerini saptayabilmek açısından büyük önem taşımaktadır. İlginç olabilecek sonuç olarak hem benign hem de malign tümör grupları kan PCB 167 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Elde edilen bu sonuç dbPCB türevi olan PCB 167'nin kan düzeyleri böbrekte benign veya malign tümör oluşumlarının biyogöstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. IARC'nin yaptığı karsinogenisite sınıflandırmasında Grup 2A'da yer alan 4,4'-DDT'nin metaboliti 4,4'-DDE'nin benign

grup kan düzeyleri ile, Grup 1’de yer alan PCB 101’in malign tümör grubu kan düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanması bu maddelerin böbrek kanserinde biyogöstege olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde böbrek kanserli bireylerin kanlarında KOK türevlerinin analizlerine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır, bu bağlamda tez çalışması literatüre bu açıdan öncülük edecek bir çalışma olma özelliği taşıyacağı düşünülmektedir. Literatürde prostat, meme kanseri ve tiroid kanseri ile kan KOK düzeylerinin incelendiği çalışmaların tez çalışması ile kıyaslamaları tıpkı mide kanseri bölümünde olduğu gibi bu bölümde de yapılmıştır. Pi ve ark. 2016 yılında yayınladıkları çalışmada 4,4'-DDE, 4,4'-DDT, PCB 153 ve PCB 138 serum düzeylerinin prostat kanser grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Pi ve ark., 2016). Tez çalışması içerisinde yer alan KOK'lara ait erkeklerde yapılan istatistiki değerlendirme sonucunda ise sadece PCB 167 türevinin malign tümör grubu kan örneklerinde kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (kontrol<sub>medyan</sub>:0.00 ng/mL tam kan, malign tümör<sub>medyan</sub>:0.04 ng/mL tam kan p<0.05). Wielsøe ve ark. kadınlarda meme kanseri risk düzeyleri açısından kan  $\Sigma$ PCB (PCB 99, -101, -105, -118, -128, -138, -153, -156, -170, -180, -183 ve -187) ve 4,4'-DDE düzeylerinin kontrol gruba kıyasla kanser grubunda daha yüksek düzeylerde saptamışlarken, 4,4'-DDT ve  $\beta$ -HCH düzeyleri arasında ise herhangi bir fark saptamamışlardır (Wielsøe ve ark., 2017). Tez çalışmasında ise böbrek grubu kadın gönüllüleri kan örneklerinde (kontrol 10, benign tümör 3 ve malign tümör 19 gönüllüden oluşmaktadır) yapılan çalışmaya benzer olacak şekilde  $\Sigma$ PCB, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT ve  $\beta$ -HCH düzeyleri incelendiğinde sadece  $\Sigma$ PCB düzeyleri kontrol grubunda malign tümör grubuna kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (kontrol<sub>medyan</sub>:3.23 ng/mL tam kan, malign tümör<sub>medyan</sub>: 0.65 ng/mL tam kan ve p<0.05). Deziel ve ark. yapıcı tiroid hormonlarına benzer olmaları nedeniyle çeşitli PCB ve OCP türevlerinin tiroid kanseri ile ilişkisini ortaya koymak amacıyla yaptıkları çalışma sonucunda analiz ettikleri KOK türevlerinden hiçbirine ait serum konsantrasyonlarının vaka ve kontrol grupları arasında istatistiki bir farka sahip olmadığını saptamışlardır (Deziel ve ark., 2021). Tez çalışmasında ise benign tümör grubu kan örneklerinde saptanan 4,4'-DDE ve PCB 167 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmışken,  $\beta$ -endosülfan, 4,4'-DDD, endrinaldehit, endosülfan sülfat, PCB 138, PCB 77, PCB 114, PCB 126, PCB 157, PCB 189 ve PBDE 153 düzeyleri ise benign tümör grubu kan örneklerinde daha düşük saptanmıştır. Tez

çalışmasındaki bir diğer grup olan malign tümör grubu kan örneklerinde saptanan PCB 101 ve PCB 167 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmışken,  $\delta$ -HCH,  $\beta$ -endosülfan, 4,4'-DDD, endrin aldehit, endosülfan sülfat, PCB 138, PCB 180, PCB 81, PCB 77, PCB 114, PCB 105, PCB 126, PCB 157, PCB 189, PBDE 47 ve PBDE 153 düzeyleri ise malign tümör grubu kan örneklerinde daha düşük saptanmıştır.

### ***Böbrek grubu doku KOK-kanser ilişkisi***

Böbrek grubu doku KOK kanser ilişkisi ile ilgili olarak benign tümör çevre doku örneklerinde saptanan hiçbir KOK türevi benign tümör dokuya kıyasla anlamlı düzeylerde daha yüksek konsantrasyonda saptanmamıştır. Fakat benign tümör dokuda saptanan 4 adet KOK türevi (endrin aldehit, PCB 28, PCB 101 ve PCB 77) benign tümör çevre dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Malign tümör çevre dokuda saptanan 2 adet KOK türevi ( $\delta$ -HCH ve PBDE 100) malign tümör dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmasına karşın, 10 adet KOK türevi ( $\beta$ -HCH, 4,4'-DDE,  $\beta$ -endosülfan, 4,4'-DDD, endrin aldehit, PCB 28, PCB 101, PCB 138, PCB 77 ve PCB 189) malign tümör dokuda malign tümör çevre dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. İlginç bir sonuç olarak benign tümör dokuda, benign tümör çevre dokuya kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanan KOK türevleri malign tümör dokunun malign tümör çevre dokuya göre yapılan kıyaslaması ile aynıdır. Buradan elde edilen veri ile bu 4 adet KOK türevinin (endrin aldehit, PCB 28, PCB 101 ve PCB 77) böbrek dokusunda birikmesiyle, böbrekte benign veya malign değişikliğe neden olabileceğini düşündürmektedir. 4,4'-DDE benign tümör çevre dokuda malign tümör çevre dokuya kıyasla daha yüksek konsantrasyonda saptanmışken, PCB 101 ise malign tümör çevre dokuda benign çevre dokuya kıyasla daha yüksek konsantrasyonda saptanmıştır, elde edilen bu veri KOK türevlerinin benign veya malign tümör çevre dokularda farklı düzeylerde birikim gösterbildiğini düşündürmektedir. Hem benign tümör hem de malign tümör grubu hastalarından alınan bir diğer doku olan prerenal yağ dokuların KOK konsantrasyonları, gruplar arasında kıyaslama yapılmıştır. Benign tümör grubundan alınan prerenal yağ dokularında saptanan 2 adet KOK türevi (4,4'-DDE ve PCB 153) konsantrasyonu malign tümör grubu prerenal yağ dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken,  $\delta$ -HCH türevi prerenal yağ doku konsantrasyonu malign tümör grubunda anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. 4,4'-DDE hem benign

tümör grubu prerenal yağ dokuda malign tümör grubu prerenal yağ dokuya kıyasla hem de benign tümör çevre dokuda malign tümör çevre dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde saptanması ilginç bir sonuç olarak dikkat çekmektedir. Buna benzer şekilde  $\delta$ -HCH ise hem malign tümör grubu prerenal yağ dokuda benign tümör grubu prerenal yağ dokuya kıyasla hem de malign tümör çevre dokuda benign çevre dokuya kıyasla anlamlı derecede daha yüksek düzeylerde saptanmıştır. Benign tümör grubu prerenal yağ dokuda malign tümör grubu prerenal yağ dokuya kıyasla daha yüksek konsantrasyonda saptanan PCB 153'ün 4,4'-DDE gibi benign çevre dokuda malign tümör çevre dokuya kıyasla daha yüksek konsantrasyonda saptanmamış olması ise iki KOK türevinin toksikokinetik süreçlerdeki farklılığından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde böbrek kanserli bireylerin dokularında KOK türevlerinin analizlerine dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır, bu bağlamda da tez çalışması literatüre öncülük edecek bir çalışma olma özelliği taşıyacağı düşünülmektedir. Kontrol dokusu oluşturma açısından mide grubunda mide küçültme ameliyatı olan bireylerden alınan dokular kullanılmaktayken, böbrek grubunda ise kontrol olarak literatürde de kabul gören bir yaklaşım olan tümör çevre doku, tümörlü dokuya karşı kontrol dokusu olarak kullanılmıştır (Iscan ve ark., 2002). Literatürde yer alan çeşitli çalışmalarda yağ doku KOK düzeyleri tez çalışması içerisinde yer alan benign ve malign tümör grubu prerenal yağ doku düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Hardell ve ark. 2006 yılında yayınladıkları prostat kanseri ile ilgili vaka kontrol çalışmasında omentum örneklerinde çeşitli KOK türevlerinin konsantrasyonlarına ait çalışmanın verileri böbrek grubu erkeklerinin yer aldığı prerenal yağ doku verileriyle kıyaslanması **Tablo 43**'te gösterilmiştir (Hardell, Andersson, ve ark., 2006). Omentum ve prerenal yağ doku örnekleri vücutta farklı bölgelerde yer almasına rağmen elde edilen verilerin sunulmasında yağ içeriğindeki KOK türevi miktarı olarak veriler sunulduğu için birebir kıyaslama yapılabilinmektedir. Tez çalışması benign tümör grubu prerenal yağ dokudan elde edilen 4,4'-DDE konsantrasyonu araştırmacıların verilerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda saptanmıştır, malign tümör grubunda ise aynı türev araştırmacıların oluşturduğu kontrol grubuna kıyasla daha yüksek konsantrasyonda iken vaka grubuna kıyasla daha düşük konsantrasyonda olduğu görülmektedir (**Tablo 43**). PCB 153 düzeyleri ise mide grubu kıyaslamasında da olduğu gibi tez çalışmasında literatüre kıyasla daha düşük olduğu görülmüştür. Hardell ve ark., tez çalışmasına

kıyasla daha fazla sayıda PCB türevi analizlerini yapmalarına nedeniyle  $\Sigma$ PCB konsantrasyonları tez çalışması verilerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonda olduğu görülmekte iken, daha fazla sayıda PBDE türevi analizleri yapmalarına rağmen daha düşük konsantrasyonda  $\Sigma$ PBDE türevi saptamışlardır (**Tablo 43**).

**Tablo 43.** Böbrek grubu erkek gönüllülere ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı         | Tez               |                  | Hardell ve ark., 2006 |                   |
|-----------------|-------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
|                 | Benign (n=4)      | Malign (n=26)    | Kontrol (n=20)        | Vaka (n=58)       |
| 4,4'-DDE        | 1204              | 341              | 291                   | 438               |
| PCB 153         | 0.2               | 0                | 185                   | 252               |
| Toplam PCB'ler  | 117 <sup>1</sup>  | 74 <sup>1</sup>  | 946 <sup>2</sup>      | 1031 <sup>2</sup> |
| Toplam PBDE'ler | 12.7 <sup>3</sup> | 3.0 <sup>3</sup> | 2.2 <sup>4</sup>      | 2.4 <sup>4</sup>  |

<sup>1</sup>:PCB 28, -77, -81, -101, -105, -114, -126, -138, -153, -156, -157, -167, -169, -180 ve -189 türevlerini içermektedir. <sup>2</sup>:PCB 28, -52, -47, -74, -66, -101, -99, -110, -118, -114, -105, -153, -141, -138, -128/167, -156, -157, -178, -182/187, -183, -174, -177, -172/192, -180, -170/190, -189, -202, -200, -199, -201, -196/203, -195, -194, -208, -207, -206 ve -209 türevlerini içermektedir. <sup>3</sup>:PBDE 17, -47, -66, -100 ve -153 türevlerini içermektedir. <sup>4</sup>:PBDE 28, -47, -66, -100, -99, -85, -154, -153, -138 ve -183 türevlerini içermektedir.

Mide grubu adipöz doku literatür kıyaslamasında belirtildiği üzere Arrebola ve ark. 2014 yılında yayınladıkları çalışmanın verileri böbrek grubu adipöz doku verileriyle kıyaslanması **Tablo 44.**'te gösterilmiştir (Arrebola ve ark., 2014). Tez çalışmasında böbrek grubu hem kadınların hem de erkeklerin adipöz dokularında ölçülen  $\beta$ -HCH ve 4,4'-DDE konsantrasyonları Arrebola ve ark. bulgularına kıyasla daha yüksek düzeylerde saptanmışken, PCB türevleri ise daha düşük düzeylerde saptanmıştır. İlginç bir sonuç olarak tez çalışması kapsamında mide grubu verilerinde olduğu gibi benign ve malign böbrek grupları hem kadınlarında hem de erkeklerinde saptanan 4,4'-DDE türevinin Arrebola ve ark. yayınladıkları çalışma verilerine kıyasla daha yüksek

olduğu saptanmıştır. 4,4'-DDE, 4,4'-DDT'in biyotransformasyonu sonucu oluşan bir metabolittir ve elde edilen bu veri tez çalışması kapsamında yer alan mide grubu kadın ve erkeklerin Arrebola ve ark. yayınladıkları çalışmada yer alan bireylere kıyasla daha fazla 4,4'-DDT'ye maruz kalmış olabileceğini işaret etmektedir.

**Tablo 44.** Böbrek grubu kadın ve erkek adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı      | Kadın (Adipöz doku) |               |                                | Erkek (Adipöz doku) |               |                                |
|--------------|---------------------|---------------|--------------------------------|---------------------|---------------|--------------------------------|
|              | Benign (n=3)        | Malign (n=19) | Arrebola ve ark., 2014 (n=180) | Benign (n=4)        | Malign (n=26) | Arrebola ve ark., 2014 (n=188) |
| $\beta$ -HCH | 142.7               | 21.5          | 16.1                           | 86.1                | 17.5          | 7.3                            |
| 4,4'-DDE     | 1150.6              | 669.1         | 113.0                          | 1204.3              | 341.0         | 66.4                           |
| PCB 138      | 87.6                | 34.4          | 87.7                           | 40.2                | 25.2          | 71.9                           |
| PCB 153      | 29.3                | 9.2           | 231.4                          | 26.6                | 10.7          | 212.3                          |
| PCB 180      | 51.6                | 16.0          | 175.0                          | 33.0                | 19.8          | 179.0                          |

Mide grubu adipöz doku düzeylerinin literatürle kıyaslanması kısmında da bahsedilen bir diğer çalışma olan Mustieles ve ark. 2021 yılında yayınladıkları vaka-kontrol çalışmasına ait veriler ve tez çalışmasında yer alan benign tümör ve malign tümör grubu adipöz doku (prerenal yağ) KOK verileri ile kıyaslamalı olarak **Tablo 44.**'te gösterilmiştir (Mustieles ve ark., 2021). Araştırmacıların bulgularına göre kanser grubu adipöz dokuda ölçtükleri  $\beta$ -HCH ve 4,4'-DDE düzeyleri tez çalışmasında yer alan benign grubu adipöz doku konsantrasyonlarına kıyasla daha düşük konsantrasyonda iken PCB 138, -153 ve -180 türevlerini daha yüksek konsantrasyonda saptadıkları görülmektedir (**Tablo 45**). Malign tümör grubu adipöz dokularda ölçülen 4,4'-DDE düzeyleri araştırmacıların bulgularına kıyasla daha yüksek iken diğer KOK türevlerine ( $\beta$ -HCH, PCB 138, -153 ve -180) ait düzeylerinin daha düşük olduğu **Tablo 45.**'te görülmektedir.

**Tablo 45.** Böbrek grubu gönüllülerine ait adipöz doku KOK medyan değerlerinin (ng/g yağ) literatürle kıyaslaması.

| KOK Adı      | Tez Çalışması |               | Mustieles ve ark., 2021            |
|--------------|---------------|---------------|------------------------------------|
|              | Benign (n=7)  | Malign (n=45) | Kanser Türleri <sup>1</sup> (n=44) |
| $\beta$ -HCH | 113.9         | 17.5          | 19.2                               |
| 4,4'-DDE     | 1150.6        | 378.4         | 175.7                              |
| PCB 138      | 42.2          | 27.4          | 110.9                              |
| PCB 153      | 29.3          | 10.5          | 310.4                              |
| PCB 180      | 38.0          | 17.83         | 260.9                              |

<sup>1</sup>:Kolon, akciğer, rektum, larinks,deri, lösemi, buccal mukoza, malignant mide neoplasmlar, karaciğer, abdominal gastrointestinal stromal tümörler, bağ doku, mesane, beyin, tiroid, foliküler lenfoma, çoklu miyelom, meme, prostat, uterus, testis kanserlerini içermektedir.

Literatür çalışmalarıyla yapılan kıyaslamalar sonucunda tez çalışmasında daha düşük veya daha yüksek düzeylerde saptanmış olan KOK türevlerine ait veriler elde edilmesi, öncelikle bireylerin maruz kaldığı KOK türevinin miktarına bağlı olabilecek iken, bireysel biyotransformasyon kapasitelerinin farklılığı, bireylerin yağ doku yoğunluklarının farklı olması, yeme içme alışkanlıklarının farklı olması gibi çeşitli nedenler olduğu düşünülmektedir.

#### ***Böbrek grubu kan-doku KOK düzeyleri ilişkisi***

Tez çalışmasının amaçları içerisinde yer alan bir diğer amaç ise hem benign hem de malign tümör grubu kan ve dokularında (çevre doku, tümörlü doku ve prerenal yağ doku) ölçülen KOK türevlerinin birbirleriyle olan olası ilişkinin araştırılmasıdır. Hem benign hem de malign tümör grubu hastaların kan ve dokulardan elde edilen KOK düzeyleri grupların kendi içlerinde birbirleriyle çapraz korelasyon analizleri yapılarak kan ve dokular arasındaki ilişki ortaya çıkarılmıştır. Benign grubu kan ve çevre doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde ve 1 adet PCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Benign grubu

kan ve benign doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinin hiçbirinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmamışken, 1 adet OCP ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. İlginç olabilecek bir sonuç olarak benign grubu kan ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinin hiçbirinde anlamlı korelasyon değerleri saptanmamıştır. Benign grubu çevre doku ve benign doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden sadece 1 tane OCP türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, hiçbir KOK türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Benign grubu çevre doku ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinin hiçbirinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmamışken, sadece 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. İlginç olabilecek bir sonuç olarak benign grubu benign doku ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinin hiçbirinde anlamlı korelasyon değerleri saptanmamıştır.

Malign tümör grubu kan ve çevre doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 4 adet OCP türevinde, 1 adet PCB ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, sadece 1 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır. Malign tümör grubu kan ve malign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 3 adet OCP türevinde ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP, 5 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör grubu kan ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde ve 1 adet PCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP ve 2 adet dbPCB türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör grubu çevre doku ve malign tümör doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, hiçbir KOK türevine ait negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Malign tümör grubu çevre doku ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi yapılan 32 KOK türevinden 2 adet OCP türevinde ve 1 adet dbPCB türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, 1 adet OCP ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı negatif korelasyon değerleri saptanmıştır. Malign tümör grubu malign tümör doku ve prerenal yağ doku verilerine göre tez kapsamında analizi

yapılan 32 KOK türevinden 1 adet OCP, 1 adet dbPCB ve 1 adet PBDE türevinde anlamlı pozitif korelasyon değerleri saptanmışken, sadece 1 adet OCP türevinde anlamlı negatif korelasyon değeri saptanmıştır.

Mide kanserine ait korelasyon verilerinin yorumlandığı kısımda da belirtildiği üzere KOK türevlerinin biyolojik izlenmesinde iç organlara göre çok daha kolay ulaşılabilen kanın total vücut KOK konsantrasyonu için biyogösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağı hem benign hem de malign tümör grubunda yapılan kan ve dokular arasındaki korelasyonlarla saptanmıştır. İnsanlarda doku örnekleme yapılmasına kıyasla çok daha basit bir kan analizi ile total vücut KOK miktarının ve bununla ilişkili toksisite riskinin hesaplanabilecek olması nedeniyle yapılan korelasyon analizlerinin önemli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca prerenal yağ ve böbrek dokuları (hem tümörlü dokuda hem de çevre dokuda) arasında yapılan korelasyon analizleriyle de dokularda bulunması olası olan KOK düzeylerinin birbirleriyle olan ilişkisi saptanmıştır. Daha fazla sayıda gönüllünün katılımı yapılabilecek benzer çalışmalarının ve ileri düzey teknolojik çalışmalarla böbrek benign ve/veya malign tümör gelişiminde biyogösterge olarak KOK düzeylerinin kullanılabilirliği araştırılmalı ve bu durum da önleyici sağlık hizmetleri açısından önemli olabileceği düşünülmektedir. Benign grubu gönüllü sayıları malign grubuna kıyasla daha az sayıdadır ve daha fazla sayıda benign grubu gönüllülerinin bu ve benzeri çalışmalara dahil edilmesiyle birlikte elde edilen korelasyon verilerinin istatistiki gücünde artış olması beklenmektedir.

Literatürde sadece bir çalışmada meme kanseri hastaların serum ve adipöz doku örneklerinde saptanan 4,4'-DDE konsantrasyonlarının birbirleriyle pozitif ilişkili ( $r=0.63$ ,  $p<0.05$ ) olduğunu gösterilmiştir (Artacho-Cordon ve ark., 2015). Literatür verilerine benzer şekilde tez çalışmasında da malign tümör grubu kan-prerenal yağ doku 4,4'-DDE konsantrasyonlarının birbirleriyle pozitif ilişkili olduğu saptanmıştır.

### ***Böbrek grubu enzim genetik varyasyonu-kanser ilişkisi***

Tez çalışması kapsamında böbrekte benign ve malign tümör gelişiminde genetik varyasyonun önemini saptamak amacıyla KOK'ların biyotransformasyon süreçlerinde yer alması olası olan faz II enzimlerinden GSTP1, GSTM1 ve GSTT1'i, faz I enzimlerinden CYP1A1'i ve DNA onarım enzimi olan OGG1'i kodlayan genlerdeki varyasyonlar beyaz ırkta incelenmiştir. Ayrıca genetik varyasyon analizlerinde ham

OR verilerinin yanı sıra böbrekte benign ve malign tümör riskine ait genetik varyasyonun yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara alışkanlığı gibi etkenlerle birlikte ne yönde değişebileceği ortaya konulmuştur. Hardy Weinberg uyumu analizi ile GSTP1, CYP1A1 ve OGG1 enzimleri genetik varyasyon analizinde kontrol ve böbrek gruplarında (benign ve malign tümör grupları) yer alan gönüllülerin birbirleriyle akrabalık derecesinde yakınlık gösteren gruplardan oluşmadığı saptanmıştır (kontrol, benign ve malign tümör grupları  $p>0.05$ ), elde edilen bu veriler tez çalışmasında yer alan gönüllülerdeki genetik çeşitliliğin ve olası riskin daha doğru bir şekilde ortaya konulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Benign tümör grubu GSTP1, GSTM1, GSTT1, CYP1A1 ve OGG1 enzimi genetik varyasyonuna ait hem ham OR bulguları hem de düzeltme yapılmış OR bulguları incelendiğinde bu enzimlerinin genetik varyasyonun benign tümör oluşumunda bir riske neden olmadığı saptanmıştır, fakat elde edilen verilerin kısıtlı sayıdaki gruba ait olduğu da unutulmamalıdır. Daha fazla sayıda böbrekte benign tümör doku oluşmuş hasta ile bu enzimlere ait genetik varyasyon analizlerinin yapılması sonucunda istatistiki gücü artırılmış çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Malign tümör grubu GSTP1, GSTM1, CYP1A1 ve OGG1 enzimi genetik varyasyonuna ait hem ham OR bulguları hem de düzeltme yapılmış OR bulguları incelendiğinde bu enzimlerinin genetik varyasyonun malign tümör oluşumunda bir risk olmadığı saptanmıştır. GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireylerde bu gene sahip olan bireylere kıyasla malign tümör gelişim riski 2.79 kat daha fazla olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ), fakat risk hesaplamasına yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara alışkanlığı gibi demografik özellikler dahil edildiğinde OR değeri 2.76 olarak hesaplanmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılığını yitirdiği görülmüştür ( $p=0.12$ ). Literatürde GSTT1 enzimini kodlayan genin olmayışının çeşitli kanser türlerine ait genel olarak anlamlı bir riske neden olmadığını gösteren çalışmalar yer alsa da nadir olarak da tez çalışmasında saptandığı gibi anlamlı riskin olduğu çalışmalar bulunmaktadır. Katoh ve ark. 1998 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 geni olmayan bireylerde üreteryal ve mesane kanserleri gelişim riskinin olmadığını saptamamışlardır (Katoh ve ark., 1998). Matic ve ark. 2013 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzmini kodlayan geni olmayan bireylerde mesane kanser riskinin anlamlı olmadığını saptamışlardır (Matic ve ark., 2013). Coric ve ark. hem 2010 hem de 2016 yılında yayınladıkları çalışmalarda GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan

bireylerde renal hücreli karsinom gelişme riskinin anlamlı olmadığını saptamışlardır (Ćorić ve ark., 2010; Coric ve ark., 2016). Karami ve ark. 2008 yılında yayınladıkları GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan ve aynı zamanda pestisitlere maruz kalmadığını beyan eden bireylerin referans grup olarak kullanıldığı çalışmada, enzimi kodlayan genin varlığının ve pestisitlere maruziyet beyanının olmasının veya olmamasının renal hücreli karsinom riskine neden olmadığını saptamışlardır (Karami ve ark., 2008). Gertig ve ark. 1998 yılında yayınladıkları çalışmaya göre GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireylerde kolorektal kanser gelişme riskinin olmadığını saptamışlardır (Gertig ve ark., 1998). Malats ve ark. 2000 yılında yayınladıkları çalışmaya göre GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireylerde akciğer kanseri gelişme riskinin olmadığını saptamışlardır (Malats ve ark., 2000). Salinas-Sánchez ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimini kodlayan gendeki polimorfik değişikliğin sporadik böbrek hücreli kanser gelişme riskine neden olmadığını saptamışlardır (Salinas-Sánchez ve ark., 2012). Medeiros ve ark. 2004 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan bireylerde prostat kanseri gelişme riskinin olmadığını saptamışlardır (Medeiros ve ark., 2004). Bailey ve ark. 1998 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan beyaz ırkta ve Afro-Amerikan bireylerde meme kanseri gelişme riskinin olmadığını saptamışlardır (Bailey ve ark., 1998). Palli ve ark. 2005 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimini kodlayan geni olmayan İtalyan bireylerde mide kanseri gelişim riskinin 1.53 (%95 CI:1.01–2.32) daha fazla olduğunu saptamışlardır (Palli ve ark., 2005). Ülkemizde yapılan GSTT1 enzimini kodlayan gene ait polimorfizminin kanser riski ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda aynı kanser türü ile ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Törüner ve ark. 2001 yılında yayınladıkları çalışmada ve Cengiz ve ark. 2007 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimin kodlayan genin olmayışı ile mesane kanseri gelişimi arasında anlamlı bir risk saptanmamışken, Altaylı ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada ise bu genin olmayışının mesane kanseri riskinde ( $OR_{Ham}:3.94$  (%95 CI:1.70–9.38) ve  $OR_{Düz}:4.15$  (%95 CI:1.814–9.431)) anlamlı artış olduğunu saptanmıştır (Altaylı ve ark., 2009; Cengiz ve ark., 2007; Toruner ve ark., 2001). Literatürde GSTT1 enzimini kodlayan genin varlığının böbrekte oluşan kanser ile ilişkisine dair farklı sonuçların yer aldığı çalışmalar bulunmaktadır. Brüning ve ark. 1997 yılında yayınladıkları çalışmada trikloroetilene maruz kalan grupta renal hücreli karsinom ile GSTT1

enzimini kodlayan genin varlığı arasındaki ilişki incelenmiş ve GSST1 enzimini kodlayan genin varlığında kanser riskinin 4.16 kat arttığını saptamışlardır (Bruning ve ark., 1997). Buzio ve ark. 2003 yılında yayınladıkları çalışmada GSTT1 enzimini kodlayan geni olan ve mesleki maruziyet olarak solvanlara, metallere veya pestisitlere maruziyetini beyan eden bireylerde anlamlı renal hücre kanseri riski saptamamışlardır, ayrıca maruziyet beyanından bağımsız olarak da GSTT1 enzimini kodlayan geni olan bireylerde de renal hücreli karsinom riski saptamamışlar (Buzio ve ark., 2003).

OGG1 enzimi genetik varyasyon analizinde ise varyant gene sahip olan bireylerde malign tümör gelişme riski yabanıl tip gene sahip olan bireylere kıyasla 2.12 saptanmış ve elde edilen p değeri istatistiksel olarak anlamlılık sınırına çok yakın olduğu görülmektedir ( $p=0.06$ ). Daha geniş çapta gönüllünün katılmasıyla bu enzimlere ait genetik varyasyon analizlerinin yapılması sonucunda istatistiki gücü artırılmış çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### ***Böbrek grubu DNA hasarı***

Böbrek grubu (kontrol, benign ve malign tümör grupları) idrar örneklerinde DNA hasar göstergesi olan 8-OHdG düzeyleri ölçülmüştür. Böylelikle böbrekte benign ve/veya malign tümör tanısında bu parametrelerin biyogösterge olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. İdrar örneklerinde ölçülen 8-OHdG düzeyleri, malign tümör grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek konsantrasyonda olduğu saptanmıştır. Böbrekte malign tümöre sahip olan bireylerde, DNA'nın oksidasyona en duyarlı bazı olan guaninin oksidasyonun kontrol grubuna kıyasla düzeylerini artabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bu düşüncüyü destekleyici olarak Huang ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çalışmada yer almaktadır ve araştırmacılar renal hücreli karsinomlu hastalarda 8-OHdG düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (Huang ve ark., 2012). Ayrıca literatürde yer alan diğer çalışmalarda 8-OHdG'nin çeşitli kanser türlerinde (mesane, prostat, meme, özefagal skuamöz hücreli karsinom) de arttığı gösterilmiştir (Chiou ve ark., 2003; Khadem-Ansari ve ark., 2011; Musarrat ve ark., 1996).

### ***Böbrek grubu protein hasarı***

Böbrek grubu (gönüllü kontrol, benign ve malign tümör grupları) idrar örneklerinde *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri ölçülmüştür. Böylelikle böbrekte benign ve/veya tümör tanısında bu parametrelerin biyogösterge olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. İdrar örneklerinde ölçülen protein oksidasyon ürünleri olan *o,o'*-ditirozin, klorotirozin ve nitrotirozin düzeyleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı saptanmamıştır. Elde edilen verilerin istatistiki gücünü artırmak için çok daha geniş çaplı bir araştırmaya ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

### ***Böbrek grubu doku KOK - CYP1A aktivitesi ilişkisi***

Tez çalışması kapsamında böbrek benign ve malign gruplarının tümör çevre ve tümör dokularında zenobiyotiklerin biyotransformasyon süreçleri içerisinde yer alan faz 1 enzimlerinden CYP1A aktiviteleri ölçülmüştür. Benign tümör çevre doku, benign tümör doku, malign tümör çevre doku ve malign tümör doku CYP1A aktiviteleri arasında yapılan kıyaslama sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tez çalışması kapsamında ameliyat sonrası elde edilen dokuların büyüklüklerinin kısıtlı olmasından dolayı ve birincil olarak KOK türevlerinin böbrek kanserindeki rolünü saptayabilmek adına böbrek dokularında CYP1A aktivitesi saptamak üzere sınırlı sayıda doku örnekleri ile çalışılmıştır. Daha fazla sayıda böbrek benign veya malign tümörlü çevre doku ve tümörlü dokunun CYP1A aktivitelerinin ölçülmesi ile olası farklılıkların ortaya çıkarılabileceği ve faz 1 enzimi olan CYP1A'nın aktivitesine ait farklılığının da zenobiyotiklerin biyotransformasyon süreçlerine olan etkisinin ortaya konulması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Tez çalışması kapsamında ayrıca böbrek tümör çevre doku ve tümörlü dokularda ölçülen KOK düzeyleri doku CYP1A aktiviteleri ile olan ilişkisini saptayabilmek üzere korelasyon analizleri yapılmıştır. Benign tümör çevre dokularında saptanan hiçbir KOK türevi ile dokunun CYP1A aktivitesi arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Benign tümör dokularında saptanan PCB 77 konsantrasyonu ile CYP1A aktivitesi çok yüksek düzeyde anlamlı pozitif korelasyon gösterirken, PCB 138, PCB 180 ve PCB 156 ise çok yüksek düzeyde anlamlı negatif korelasyon göstermektedir. Malign tümör çevre dokularında saptanan 4,4'-DDT konsantrasyonu ile dokunun CYP1A aktivitesi arasında anlamlı orta şiddette pozitif korelasyon

saptanmışken, aynı dokuda saptanan hiçbir KOK türevi ile CYP1A aktivitesi arasında negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. Malign tümör dokularında saptanan heptaklor,  $\beta$ -endosülfan, endrin aldehit, 4,4'-DDT, PCB 101, PCB 138, PCB 167 ve PCB 156 konsantrasyonları ile dokunun CYP1A aktivitesi arasında anlamlı orta şiddetten yüksek şiddete kadar değişen düzeylerde pozitif korelasyonlar saptanmışken, aynı dokuda saptanan hiçbir KOK türevi ile CYP1A aktivitesi arasında negatif korelasyon değeri saptanmamıştır. İlginç bir sonuç olarak böbrekte malign tümörü bulunan bireylerin tümör çevre ve tümör doku CYP1A aktiviteleri maruz kaldıkları KOK'larla negatif korelasyon değerleri saptanmamıştır. Bu veriler böbrek malign tümörü olan hastalarda artan KOK düzeylerinin CYP1A aktivitesinde de artışa neden olabileceğini ve faz 1 enzimi olan CYP1A aktivite artışı ile de maruz kalınan zenobiyotiklerin biyotransformasyonları sonucunda olası ortaya çıkabilecek reaktif ara ürünler ile de hücrel hasar düzeylerinde (lipit oksidasyonu, protein oksidasyonu, DNA oksidasyonu gibi) artışa neden olabileceğini düşündürmektedir.

## Sonuç ve Öneriler

Bu tez çalışmasında öncelikle insan kan, mide, böbrek, omentum ve prerenal yağ dokularında çevreden maruz kalınan toplam 32 adet kalıcı organik kirleticinin ölçülebilmeleri için GC-ECD tekniğine dayalı yöntem, laboratuvar koşullarımıza adapte edilmiş ve cerrahi operasyon sırasında toplanan gerek kanserli gerekse sağlıklı dokulara uygulanmıştır. Çalışma sonuçları söz konusu çevresel kirleticilerden bazılarının mide ve böbrek kanseri ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Bunlar içerisinde 2021 yılında IARC tarafından *Grup 1* ve *Grup 2A İnsan Karsinojeni* olarak sınıflandırılan PCB'ler (Grup1) ve OCP türevlerinden bazıları da (Grup 2A) yer almaktadır. Bu türevlerden yine bazıları için aynı hastada kan ve doku düzeyleri arasında anlamlı korelasyonların saptanmış olması, tez çalışması amaçlarından birisi olan kan düzeyi ölçümü ile iç organ düzeyleri hakkında öngörude bulunabilmenin mümkün olduğunu göstermektedir, bu söz konusu KOK türevlerinin insanda kolayca alınabilecek bir örnek olan kanda örnek alınamayacak olan doku düzeyleri için biyogösterge olarak kullanılabilmelerini sağlayacaktır ki kanser riskini basitçe öngörebilmek ve daha ileri klinik tetkikler yapmak üzere fikir verecektir. Literatürde insan dokularında KOK analizine yönelik çok az sayıda yayın olması ve kanserli dokularda ölçüm yapılan ilk çalışmanın bu tez çalışması olması, bilime önemli bir katkı sunmaktadır. Mide kanserinde GSTP1 polimorfizminin risk faktörü olduğu, yaş, cinsiyet (erkek olmak) ve sigara kullanımına göre düzeltme yapıldığında bu çalışmada da doğrulanmıştır. Buna karşın aynı mide kanserli bireylerde düzeltmesiz olasılık analizinde CYP1A polimorfizmi risk faktörü iken düzeltme sonrasında bu olasılık kaybolmaktadır, dolayısıyla örnek sayısının 50'nin üzerine çıkarılmasıyla bu konu netleştirilmelidir. Benzer şekilde literatürde çelişkili sonuçlar olan GSTT1 polimorfizminin böbrek kanseri için risk faktörü olup olmadığı konusunda bu çalışmada düzeltmesiz olasılık analizinde pozitif sonuç alınmış, ancak düzeltme uygulandığında bu fark kaybolmuştur. Aynı şekilde örnek sayısının 50'nin üzerine çıkarılması ile daha net bir sonuca ulaşılabilir. Yine böbrek kanseri grubunda DNA oksidatif hasar onarım enzimi olan hOGG1 polimorfizmi risk faktörü olma açısından anlamlı çıkmasa bile sınıra çok yakındır ( $p=0.06$ ).

## Kaynaklar

- Abdollahi, M., Ranjbar, A., Shadnia, S., Nikfar, S. ve Rezaie, A. (2004). Pesticides and oxidative stress: a review. *Med Sci Monit*, 10(6), RA141-147.
- Agudo, A., Goni, F., Etxeandia, A., Vives, A., Millan, E., Lopez, R., . . . Gonzalez, C. A. (2009). Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: determinants of serum concentrations. *Environ Res*, 109(5), 620-628. doi: 10.1016/j.envres.2009.03.009
- Altayli, E., Gunes, S., Yilmaz, A. F., Goktas, S. ve Bek, Y. (2009). CYP1A2, CYP2D6, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 gene polymorphisms in patients with bladder cancer in a Turkish population. *Int Urol Nephrol*, 41(2), 259-266. doi: 10.1007/s11255-008-9444-6
- Arrebola, J. P., Fernández, M. F., Martín-Olmedo, P., Molina-Molina, J. M., Sánchez-Pérez, M. J., Sánchez-Cantalejo, E., . . . Olea, N. (2014). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and total cancer risk in an adult cohort from Southern Spain: Preliminary data from year 9 of the follow-up. *Science of The Total Environment*, 500-501, 243-249. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.08.043>
- Arrebola, J. P., Pumarega, J., Gasull, M., Fernandez, M. F., Martin-Olmedo, P., Molina-Molina, J. M., . . . Olea, N. (2013). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of type 2 diabetes in adults from Southern Spain. *Environ Res*, 122, 31-37. doi: 10.1016/j.envres.2012.12.001
- Artacho-Cordon, F., Fernandez-Rodriguez, M., Garde, C., Salamanca, E., Iribarne-Duran, L. M., Torne, P., . . . Arrebola, J. P. (2015). Serum and adipose tissue as matrices for assessment of exposure to persistent organic pollutants in breast cancer patients. *Environ Res*, 142, 633-643. doi: 10.1016/j.envres.2015.08.020
- Asami, S., Manabe, H., Miyake, J., Tsurudome, Y., Hirano, T., Yamaguchi, R., . . . Kasai, H. (1997). Cigarette smoking induces an increase in oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in a central site of the human lung. *Carcinogenesis*, 18(9), 1763-1766. doi: DOI 10.1093/carcin/18.9.1763
- Athanasiadou, M., Cuadra, S. N., Marsh, G., Bergman, A. ve Jakobsson, K. (2008). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and bioaccumulative hydroxylated PBDE metabolites in young humans from Managua, Nicaragua. *Environ Health Perspect*, 116(3), 400-408. doi: 10.1289/ehp.10713
- ATSDR. (2000). Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyls. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp17.pdf> adresinden alındı.
- Bailey, L. R., Roodi, N., Verrier, C. S., Yee, C. J., Dupont, W. D. ve Parl, F. F. (1998). Breast Cancer and CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 Polymorphisms: Evidence of a Lack of Association in Caucasians and African Americans. *Cancer Res*, 58(1), 65-70.
- Bakan, G. ve Ariman, S. (2004). Persistent organochlorine residues in sediments along the coast of mid-Black Sea region of Turkey. *Mar Pollut Bull*, 48(11-12), 1031-1039. doi: 10.1016/j.marpolbul.2003.12.005
- Barlas, N., Cok, I. ve Akbulut, N. (2006). The contamination levels of organochlorine pesticides in water and sediment samples in Uluabat Lake, Turkey. *Environ Monit Assess*, 118(1-3), 383-391. doi: 10.1007/s10661-006-1504-8
- Bencko, V., Rames, J., Ondrusova, M., Plesko, I., Jurickova, L. ve Trnovec, T. (2009). Human exposure to polyhalogenated hydrocarbons and incidence of selected malignancies -central European experience. *Neoplasma*, 56(4), 353-357. doi: 10.4149/neo\_2009\_04\_353

- Berlett, B. S. ve Stadtman, E. R. (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem*, 272(33), 20313-20316. doi: 10.1074/jbc.272.33.20313
- Bi, X., Thomas, G. O., Jones, K. C., Qu, W., Sheng, G., Martin, F. L. ve Fu, J. (2007). Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides in South China. *Environ Sci Technol*, 41(16), 5647-5653. doi: 10.1021/es070346a
- Birchmeier, K. L., Smith, K. A., Passino-Reader, D. R., Sweet, L. I., Chernyak, S. M., Adams, J. V. ve Omann, G. M. (2005). Effects of selected polybrominated diphenyl ether flame retardants on lake trout (*Salvelinus namaycush*). *Environ Toxicol Chem*, 24(6), 1518-1522. doi: 10.1897/04-347r.1
- Birnbaum, L. S. ve Staskal, D. F. (2004). Brominated flame retardants: cause for concern? *Environ Health Perspect*, 112(1), 9-17. doi: 10.1289/ehp.6559
- Birnbaum, L. S., Staskal, D. F. ve Diliberto, J. J. (2003). Health effects of polybrominated dibenzo-p-dioxins (PBDDs) and dibenzofurans (PBDFs). *Environ Int*, 29(6), 855-860. doi: 10.1016/S0160-4120(03)00106-5
- Bocio, A., Domingo, J. L., Falco, G. ve Llobet, J. M. (2007). Concentrations of PCDD/PCDFs and PCBs in fish and seafood from the Catalan (Spain) market: estimated human intake. *Environ Int*, 33(2), 170-175. doi: 10.1016/j.envint.2006.09.005
- Bowman, R. E., Heironimus, M. P. ve Allen, J. R. (1978). Correlation of PCB body burden with behavioral toxicology in monkeys. *Pharmacol Biochem Behav*, 9(1), 49-56. doi: 10.1016/0091-3057(78)90012-6
- Bowman, R. E., Heironimus, M. P. ve Barsotti, D. A. (1981). Locomotor Hyperactivity in Pcb-Exposed Rhesus-Monkeys. *Neurotoxicology*, 2(2), 251-268.
- Branchi, I., Alleva, E. ve Costa, L. G. (2002). Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. *Neurotoxicology*, 23(3), 375-384. doi: 10.1016/s0161-813x(02)00078-5
- Branchi, I., Capone, F., Alleva, E. ve Costa, L. G. (2003). Polybrominated diphenyl ethers: neurobehavioral effects following developmental exposure. *Neurotoxicology*, 24(3), 449-462. doi: 10.1016/S0161-813X(03)00020-2
- Brauner, E. V., Sorensen, M., Gaudreau, E., LeBlanc, A., Eriksen, K. T., Tjonneland, A., . . . Raaschou-Nielsen, O. (2012). A prospective study of organochlorines in adipose tissue and risk of nonHodgkin lymphoma. *Environ Health Perspect*, 120(1), 105-111. doi: 10.1289/ehp.1103573
- Brody, J. G., Moysich, K. B., Humblet, O., Attfield, K. R., Beehler, G. P. ve Rudel, R. A. (2007). Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies. *Cancer*, 109(12 Suppl), 2667-2711. doi: 10.1002/cncr.22655
- Bruning, T., Lammert, M., Kempkes, M., Thier, R., Golka, K. ve Bolt, H. M. (1997). Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethene. *Arch Toxicol*, 71(9), 596-599. doi: 10.1007/s002040050432
- Burke, M. D. ve Mayer, R. T. (1974). Ethoxyresorufin: direct fluorimetric assay of a microsomal O-dealkylation which is preferentially inducible by 3-methylcholanthrene. *Drug Metab Dispos*, 2(6), 583-588.
- Buzio, L., De Palma, G., Mozzoni, P., Tondel, M., Buzio, C., Franchini, I., . . . Mutti, A. (2003). Glutathione S-transferases M1-1 and T1-1 as risk modifiers for renal cell cancer associated with occupational exposure to chemicals. *Occupational*

- and *Environmental Medicine*, 60(10), 789-793. doi: DOI 10.1136/oem.60.10.789
- Buzio, L., Tondel, M., De Palma, G., Buzio, C., Franchini, I., Mutti, A. ve Axelsson, O. (2002). Occupational risk factors for renal cell cancer. An Italian case-control study. *Med Lav*, 93(4), 303-309.
- Cagdas, B., Kocagoz, R., Onat, I., Percin, F., Ozaydin, O. ve Orhan, H. (2017). Periodic monitoring of persistent organic pollutants and molecular damage in *Cyprinus carpio* from Buyuk Menderes River. *Environ Sci Pollut Res Int*, 24(5), 4241-4251. doi: 10.1007/s11356-015-4848-1
- Casabar, R. C. T., Wallace, A. D., Hodgson, E. ve Rose, R. L. (2006). Metabolism of Endosulfan- $\alpha$  by Human Liver Microsomes and Its Utility as a Simultaneous in Vitro Probe for CYP2B6 and CYP3A4. *Drug Metabolism and Disposition*, 34(10), 1779-1785. doi: 10.1124/dmd.106.010199
- Casey, A. C., Berger, D. F., Lombardo, J. P., Hunt, A. ve Quimby, F. (1999). Aroclor 1242 inhalation and ingestion by Sprague-Dawley rats. *J Toxicol Environ Health A*, 56(5), 311-342. doi: 10.1080/009841099158033
- Cengiz, M., Ozaydin, A., Ozkilic, A. C. ve Dedekarginoglu, G. (2007). The investigation of GSTT1, GSTM1 and SOD polymorphism in bladder cancer patients. *Int Urol Nephrol*, 39(4), 1043-1048. doi: 10.1007/s11255-007-9179-9
- Chiou, C. C., Chang, P. Y., Chan, E. C., Wu, T. L., Tsao, K. C. ve Wu, J. T. (2003). Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and measurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta*, 334(1-2), 87-94. doi: 10.1016/s0009-8981(03)00191-8
- Clevenger, M. A., Roberts, S. M., Lattin, D. L., Harbison, R. D. ve James, R. C. (1989). The pharmacokinetics of 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl and its relationship to toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 100(2), 315-327. doi: 10.1016/0041-008x(89)90317-7
- Cok, I., Bilgili, A., Ozdemir, M., Ozbek, H., Bilgili, N. ve Burgaz, S. (1997). Organochlorine pesticide residues in human breast milk from agricultural regions of Turkey, 1995-1996. *Bull Environ Contam Toxicol*, 59(4), 577-582. doi: 10.1007/s001289900518
- Cok, I., Donmez, M. K., Satioglu, M. H., Aydinuraz, B., Henkelmann, B., Shen, H., . . . Schramm, K. W. (2008). Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and dioxin-like PCBs in adipose tissue of infertile men. *Arch Environ Contam Toxicol*, 55(1), 143-152. doi: 10.1007/s00244-007-9094-1
- Cok, I., Donmez, M. K., Uner, M., Demirkaya, E., Henkelmann, B., Shen, H., . . . Schramm, K. W. (2009). Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls levels in human breast milk from different regions of Turkey. *Chemosphere*, 76(11), 1563-1571. doi: 10.1016/j.chemosphere.2009.05.032
- Cok, I., Durmaz, T. C., Durmaz, E., Satioglu, M. H. ve Kabukcu, C. (2010). Determination of organochlorine pesticide and polychlorinated biphenyl levels in adipose tissue of infertile men. *Environ Monit Assess*, 162(1-4), 301-309. doi: 10.1007/s10661-009-0797-9
- Cok, I., Mazmanci, B., Mazmanci, M. A., Turgut, C., Henkelmann, B. ve Schramm, K. W. (2012). Analysis of human milk to assess exposure to PAHs, PCBs and

- organochlorine pesticides in the vicinity Mediterranean city Mersin, Turkey. *Environ Int*, 40, 63-69. doi: 10.1016/j.envint.2011.11.012
- Ćorić, V., Plješa-Ercegovac, M., Matić, M., Krivić, B., Šuvakov, S., Tulić, C., . . . Simić, T. (2010). The Role of GSTM1 and GSTT1 Polymorphism in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Journal of Medical Biochemistry*, 29(3), 204-210. doi: doi:10.2478/v10011-010-0025-8
- Coric, V. M., Simic, T. P., Pekmezovic, T. D., Basta-Jovanovic, G. M., Savic Radojevic, A. R., Radojevic-Skodric, S. M., . . . Pljesa-Ercegovac, M. S. (2016). Combined GSTM1-Null, GSTT1-Active, GSTA1 Low-Activity and GSTP1-Variant Genotype Is Associated with Increased Risk of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *PLoS One*, 11(8), e0160570. doi: 10.1371/journal.pone.0160570
- Correa, P. (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 52(24), 6735-6740.
- Corrigan, F. M., Wienburg, C. L., Shore, R. F., Daniel, S. E. ve Mann, D. (2000). Organochlorine insecticides in substantia nigra in Parkinson's disease. *J Toxicol Environ Health A*, 59(4), 229-234. doi: 10.1080/009841000156907
- Costa, L. G. ve Giordano, G. (2007). Developmental neurotoxicity of polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Neurotoxicology*, 28(6), 1047-1067. doi: 10.1016/j.neuro.2007.08.007
- Darnerud, P. O., Eriksen, G. S., Johannesson, T., Larsen, P. B. ve Viluksela, M. (2001). Polybrominated diphenyl ethers: occurrence, dietary exposure, and toxicology. *Environ Health Perspect*, 109 Suppl 1, 49-68. doi: 10.1289/ehp.01109s149
- Darnerud, P. O., Lignell, S., Glynn, A., Aune, M., Tornkvist, A. ve Stridsberg, M. (2010). POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int*, 36(2), 180-187. doi: 10.1016/j.envint.2009.11.001
- Den Hond, E., Govarts, E., Bruckers, L. ve Schoeters, G. (2009). Determinants of polychlorinated aromatic hydrocarbons in serum in three age classes--Methodological implications for human biomonitoring. *Environ Res*, 109(4), 495-502. doi: 10.1016/j.envres.2009.02.007
- Deziel, N. C., Warren, J. L., Huang, H., Zhou, H., Sjodin, A. ve Zhang, Y. (2021). Exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and thyroid cancer in connecticut women. *Environ Res*, 192, 110333. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110333>
- Dingemans, M. M. L., Ramakers, G. M. J., Gardoni, F., van Kleef, R. G. D. M., Bergman, A., Di Luca, M., . . . Wijverberg, H. P. M. (2007). Neonatal exposure to brominated flame retardant BDE-47 reduces long-term potentiation and postsynaptic protein levels in mouse hippocampus. *Environ Health Perspect*, 115(6), 865-870. doi: 10.1289/ehp.9860
- Dufault, C., Poles, G. ve Driscoll, L. L. (2005). Brief postnatal PBDE exposure alters learning and the cholinergic modulation of attention in rats. *Toxicol Sci*, 88(1), 172-180. doi: 10.1093/toxsci/kfi285
- Dugan, L. L. ve Quick, K. L. (2005). Reactive oxygen species and aging: evolving questions. *Sci Aging Knowledge Environ*, 2005(26), pe20. doi: 10.1126/sageke.2005.26.pe20
- Dye, J. A., Venier, M., Zhu, L., Ward, C. R., Hites, R. A. ve Birnbaum, L. S. (2007). Elevated PBDE levels in pet cats: sentinels for humans? *Environ Sci Technol*, 41(18), 6350-6356. doi: 10.1021/es0708159

- Ellis-Hutchings, R. G., Cherr, G. N., Hanna, L. A. ve Keen, C. L. (2006). Polybrominated diphenyl ether (PBDE)-induced alterations in vitamin A and thyroid hormone concentrations in the rat during lactation and early postnatal development. *Toxicol Appl Pharmacol*, 215(2), 135-145. doi: 10.1016/j.taap.2006.02.008
- EPA. (2004). Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential. [https://a816-healthpsi.nyc.gov/l137/pdf/carcclassJuly2004\\_1.pdf](https://a816-healthpsi.nyc.gov/l137/pdf/carcclassJuly2004_1.pdf) adresinden alındı.
- EPA. (2005). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. [https://www3.epa.gov/airtoxics/cancer\\_guidelines\\_final\\_3-25-05.pdf](https://www3.epa.gov/airtoxics/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf) adresinden alındı
- EPA. (2018). Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential Annual Cancer Report 2018
- EPA. (2019). Persistent Organic Pollutants: A Global Issue, A Global Response , <https://www.epa.gov/international-cooperation/persistent-organic-pollutants-global-issue-global-response> adresinden alındı.
- EPA. (2020). Polychlorinated Biphenyls (PCBs). <https://www.epa.gov/pcbs/learn-about-polychlorinated-biphenyls-pcbs> adresinden alındı.
- Erdogrul, O. (2008). Pesticide residues in liquid pekmez (grape molasses). *Environ Monit Assess*, 144(1-3), 323-328. doi: 10.1007/s10661-007-9995-5
- Erdogrul, O., Covaci, A. ve Schepens, P. (2005). Levels of organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls and polybrominated diphenyl ethers in fish species from Kahramanmaraş, Turkey. *Environ Int*, 31(5), 703-711. doi: 10.1016/j.envint.2005.01.002
- Eriksson, P., Jakobsson, E. ve Fredriksson, A. (2001). Brominated flame retardants: a novel class of developmental neurotoxicants in our environment? *Environ Health Perspect*, 109(9), 903-908. doi: 10.1289/ehp.01109903
- Fangstrom, B., Strid, A., Grandjean, P., Weihe, P. ve Bergman, A. (2005). A retrospective study of PBDEs and PCBs in human milk from the Faroe Islands. *Environ Health*, 4, 12. doi: 10.1186/1476-069x-4-12
- Feo, M. L., Gross, M. S., McGarrigle, B. P., Eljarrat, E., Barcelo, D., Aga, D. S. ve Olson, J. R. (2013). Biotransformation of BDE-47 to Potentially Toxic Metabolites Is Predominantly Mediated by Human CYP2B6. *Environ Health Perspect*, 121(4), 440-446. doi: 10.1289/ehp.1205446
- Fleming, L., Mann, J. B., Bean, J., Briggles, T. ve Sanchez-Ramos, J. R. (1994). Parkinson's disease and brain levels of organochlorine pesticides. *Ann Neurol*, 36(1), 100-103. doi: 10.1002/ana.410360119
- Franken, C., Koppen, G., Lambrechts, N., Govarts, E., Bruckers, L., Den Hond, E., . . . Schoeters, G. (2017). Environmental exposure to human carcinogens in teenagers and the association with DNA damage. *Environ Res*, 152, 165-174. doi: 10.1016/j.envres.2016.10.012
- Galli, F., Piroddi, M., Anneti, C., Aisa, C., Floridi, E. ve Floridi, A. (2005). Oxidative stress and reactive oxygen species. *Contrib Nephrol*, 149, 240-260. doi: 10.1159/000085686
- Garcia-Gonzalez, M. A., Quintero, E., Bujanda, L., Nicolas, D., Benito, R., Strunk, M., . . . Lanas, A. (2012). Relevance of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 gene polymorphisms to gastric cancer susceptibility and phenotype. *Mutagenesis*, 27(6), 771-777. doi: 10.1093/mutage/ges049
- Gee, J. R. ve Moser, V. C. (2008). Acute postnatal exposure to brominated diphenylether 47 delays neuromotor ontogeny and alters motor activity in mice. *Neurotoxicol Teratol*, 30(2), 79-87. doi: 10.1016/j.ntt.2007.11.001

- Gertig, D. M., Stampfer, M., Haiman, C., Hennekens, C. H., Kelsey, K. ve Hunter, D. J. (1998). Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and colorectal cancer risk: a prospective study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 7(11), 1001-1005.
- Grassi, P., Fattore, E., Generoso, C., Fanelli, R., Arvati, M. ve Zuccato, E. (2010). Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and dibenzofurans (PCDFs) in fruit and vegetables from an industrial area in northern Italy. *Chemosphere*, 79(3), 292-298. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.01.028
- Guengerich, F. P., Brian, W. R., Sari, M. A. ve Ross, J. T. (1991). Expression of Mammalian Cytochrome-P450 Enzymes Using Yeast-Based Vectors. *Methods in Enzymology*, 206, 130-145.
- Gurer-Orhan, H., Orhan, H., Vermeulen, N. P. ve Meerman, J. H. (2006). Screening the oxidative potential of several mono- and di-halogenated biphenyls and biphenyl ethers in rat hepatocytes. *Comb Chem High Throughput Screen*, 9(6), 449-454. doi: 10.2174/138620706777698517
- Ha, M. H., Lee, D. H., Son, H. K., Park, S. K. ve Jacobs, D. R., Jr. (2009). Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and prevalence of newly diagnosed hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *J Hum Hypertens*, 23(4), 274-286. doi: 10.1038/jhh.2008.124
- Haddow, J. E., Palomaki, G. E., Allan, W. C., Williams, J. R., Knight, G. J., Gagnon, J., . . . Klein, R. Z. (1999). Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 341(8), 549-555. doi: 10.1056/NEJM199908193410801
- Halliwell, B. (1989). Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *British journal of experimental pathology*, 70(6), 737-757.
- Hardell, L., Andersson, S. O., Carlberg, M., Bohr, L., van Bavel, B., Lindstrom, G., . . . Ginman, C. (2006). Adipose tissue concentrations of persistent organic pollutants and the risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*, 48(7), 700-707. doi: 10.1097/01.jom.0000205989.46603.43
- Hardell, L., Bavel, B., Lindstrom, G., Eriksson, M. ve Carlberg, M. (2006). In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl*, 29(1), 228-234. doi: 10.1111/j.1365-2605.2005.00622.x
- Hardell, L., van Bavel, B., Lindstrom, G., Carlberg, M., Dreifaldt, A. C., Wijkstrom, H., . . . Kolmert, T. (2003). Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect*, 111(7), 930-934. doi: 10.1289/ehp.5816
- Harries, L. W., Stubbins, M. J., Forman, D., Howard, G. C. ve Wolf, C. R. (1997). Identification of genetic polymorphisms at the glutathione S-transferase Pi locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis*, 18(4), 641-644. doi: 10.1093/carcin/18.4.641
- Hatcher, J. M., Richardson, J. R., Guillot, T. S., McCormack, A. L., Di Monte, D. A., Jones, D. P., . . . Miller, G. W. (2007). Dieldrin exposure induces oxidative damage in the mouse nigrostriatal dopamine system. *Exp Neurol*, 204(2), 619-630. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.12.020

- Hayashi, S. I., Watanabe, J., Nakachi, K. ve Kawajiri, K. (1991). PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Res*, 19(17), 4797. doi: 10.1093/nar/19.17.4797
- Hayes, W. J. ve Laws, E. R. (1991). *Handbook of pesticide toxicology* (Vol. 2-3). San Diego: Academic Press.
- He, P., He, W. H., Wang, A. G., Xia, T., Xu, B. Y., Zhang, M. ve Chen, X. M. (2008). PBDE-47-induced oxidative stress, DNA damage and apoptosis in primary cultured rat hippocampal neurons. *Neurotoxicology*, 29(1), 124-129. doi: 10.1016/j.neuro.2007.10.002
- He, W., He, P., Wang, A., Xia, T., Xu, B. ve Chen, X. (2008). Effects of PBDE-47 on cytotoxicity and genotoxicity in human neuroblastoma cells in vitro. *Mutat Res*, 649(1-2), 62-70. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.08.001
- Heinecke, J. W. (2002). Tyrosyl radical production by myeloperoxidase: a phagocyte pathway for lipid peroxidation and dityrosine cross-linking of proteins. *Toxicology*, 177(1), 11-22. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00192-0
- Hidaka, A., Sasazuki, S., Matsuo, K., Ito, H., Charvat, H., Sawada, N., . . . Group, J. S. (2016). CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and gastric cancer risk among Japanese: A nested case-control study within a large-scale population-based prospective study. *Int J Cancer*, 139(4), 759-768. doi: 10.1002/ijc.30130
- Hodgson, E. (Ed.). (2004). *A Textbook of Modern Toxicology*. North Carolina: John Wiley & Sons.
- Hu, Y. ve Kupfer, D. (2002). Metabolism of the Endocrine Disruptor Pesticide-Methoxychlor by Human P450s: Pathways Involving a Novel Catechol Metabolite. *Drug Metabolism and Disposition*, 30(9), 1035-1042. doi: 10.1124/dmd.30.9.1035
- Huang, C. Y., Su, C. T., Chung, C. J., Pu, Y. S., Chu, J. S., Yang, H. Y., . . . Hsueh, Y. M. (2012). Urinary total arsenic and 8-hydroxydeoxyguanosine are associated with renal cell carcinoma in an area without obvious arsenic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol*, 262(3), 349-354. doi: 10.1016/j.taap.2012.05.013
- Huang, X., Lessner, L. ve Carpenter, D. O. (2006). Exposure to persistent organic pollutants and hypertensive disease. *Environ Res*, 102(1), 101-106. doi: 10.1016/j.envres.2005.12.011
- IARC. (2000). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.*: IARC Press: Lyon.
- IARC. (2004). *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*
- IARC. (2019a). Agents Classified by the IARC. [https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA\\_ENG.pdf](https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/QA_ENG.pdf) adresinden alındı.
- IARC. (2019b). Kidney fact sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf> adresinden alındı.
- IARC. (2019c). Stomach fact sheet. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf> adresinden alındı.
- IARC. (2020). IARC's Mission: Cancer research for cancer prevention. <https://www.iarc.fr/about-iarc-mission/> adresinden alındı.
- IARC. (2021). Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–130 <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> adresinden alındı.
- InstituteofMedicine. (2003). *Dioxins and Dioxin-like Compounds in the Food Supply: Strategies to Decrease Exposure*. Washington, DC: The National Academies.

- Iskan, M., Coban, T., Cok, I., Bulbul, D., Eke, B. C. ve Burgaz, S. (2002). The organochlorine pesticide residues and antioxidant enzyme activities in human breast tumors: is there any association? *Breast Cancer Res Treat*, 72(2), 173-182. doi: 10.1023/a:1014828705281
- Jones, K. C. ve de Voogt, P. (1999). Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environ Pollut*, 100(1-3), 209-221. doi: 10.1016/s0269-7491(99)00098-6
- Karaca, M., Varisli, L., Korkmaz, K., Ozaydin, O., Percin, F. ve Orhan, H. (2014). Organochlorine pesticides and antioxidant enzymes are inversely correlated with liver enzyme gene expression in *Cyprinus carpio*. *Toxicol Lett*, 230(2), 198-207. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.02.013
- Karami, S., Boffetta, P., Rothman, N., Hung, R. J., Stewart, T., Zaridze, D., . . . Moore, L. E. (2008). Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis*, 29(8), 1567-1571. doi: 10.1093/carcin/bgn153
- Katoh, T., Inatomi, H., Kim, H., Yang, M., Matsumoto, T. ve Kawamoto, T. (1998). Effects of glutathione S-transferase (GST) M1 and GSTT1 genotypes on urothelial cancer risk. *Cancer Letters*, 132(1-2), 147-152. doi: 10.1016/s0304-3835(98)00183-9
- Kelce, W. R., Stone, C. R., Laws, S. C., Gray, L. E., Kemppainen, J. A. ve Wilson, E. M. (1995). Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*, 375(6532), 581-585. doi: 10.1038/375581a0
- Khadem-Ansari, M. H., Shahsavari, Z., Rasmi, Y. ve Mahmoodlo, R. (2011). Elevated levels of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and 8-isoprostane in esophageal squamous cell carcinoma. *J Carcinog*, 10, 14. doi: 10.4103/1477-3163.79683
- Kim, J. I., Park, Y. J., Kim, K. H., Kim, J. I., Song, B. J., Lee, M. S., . . . Chang, S. H. (2003). hOGG1 Ser326Cys polymorphism modifies the significance of the environmental risk factor for colon cancer. *World J Gastroenterol*, 9(5), 956-960. doi: 10.3748/wjg.v9.i5.956
- Kim, M.-J., Marchand, P., Henegar, C., Antignac, J.-P., Alili, R., Poitou, C., . . . Clément, K. (2011). Fate and complex pathogenic effects of dioxins and polychlorinated biphenyls in obese subjects before and after drastic weight loss. *Environ Health Perspect*, 119(3), 377-383. doi: 10.1289/ehp.1002848
- Kobayashi, M., Otani, T., Iwasaki, M., Natsukawa, S., Shaura, K., Koizumi, Y., . . . Tsugane, S. (2009). Association between dietary heterocyclic amine levels, genetic polymorphisms of NAT2, CYP1A1, and CYP1A2 and risk of stomach cancer: a hospital-based case-control study in Japan. *Gastric Cancer*, 12(4), 198-205. doi: 10.1007/s10120-009-0523-x
- Kocagoz, R., Onmus, O., Onat, I., Cagdas, B., Siki, M. ve Orhan, H. (2014). Environmental and biological monitoring of persistent organic pollutants in waterbirds by non-invasive versus invasive sampling. *Toxicol Lett*, 230(2), 208-217. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.01.044
- Kodavanti, P. R. S. ve Ward, T. R. (2005). Differential effects of commercial polybrominated diphenyl ether and polychlorinated biphenyl mixtures on intracellular signaling in rat brain in vitro. *Toxicological Sciences*, 85(2), 952-962. doi: 10.1093/toxsci/kfi147
- Kolankaya, D. (2006). Organochlorine pesticide residues and their toxic effects on the environment and organisms in Turkey. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 86(1-2), 147-160. doi: 10.1080/03067310500247918

- Kumar, A., Vashist, M. ve Rathee, R. (2014). Maternal factors and risk of childhood leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(2), 781-784. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.2.781
- La Rocca, C., Alivernini, S., Badiali, M., Cornoldi, A., Iacovella, N., Silvestroni, L., . . . Turrio-Baldassarri, L. (2008). TEQ(S) and body burden for PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs in human adipose tissue. *Chemosphere*, 73(1), 92-96. doi: 10.1016/j.chemosphere.2008.04.088
- Latchoumycandane, C., Chitra, K. C. ve Mathur, P. P. (2003). 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) induces oxidative stress in the epididymis and epididymal sperm of adult rats. *Arch Toxicol*, 77(5), 280-284. doi: 10.1007/s00204-003-0439-x
- Lee, D. H., Lee, I. K., Song, K., Steffes, M., Toscano, W., Baker, B. A. ve Jacobs, D. R., Jr. (2006). A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes: results from the National Health and Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care*, 29(7), 1638-1644. doi: 10.2337/dc06-0543
- Lee, W. J., Blair, A., Hoppin, J. A., Lubin, J. H., Rusiecki, J. A., Sandler, D. P., . . . Alavanja, M. C. (2004). Cancer incidence among pesticide applicators exposed to chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*, 96(23), 1781-1789. doi: 10.1093/jnci/djh324
- Lekei, E. E., Ngowi, A. V. ve London, L. (2014). Farmers' knowledge, practices and injuries associated with pesticide exposure in rural farming villages in Tanzania. *BMC Public Health*, 14, 389. doi: 10.1186/1471-2458-14-389
- Letcher, R. J., Klasson-Wehler, E. ve Bergman, A. (2000). Methyl Sulfone and Hydroxylated Metabolites of Polychlorinated Biphenyls. In O. Hutzinger ve J. Paasivirta (Eds.), *Volume 3 Anthropogenic Compounds Part K* (pp. 315-359). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Lilienthal, H., Hack, A., Roth-Harer, A., Grande, S. W. ve Talsness, C. E. (2006). Effects of developmental exposure to 2,2 ,4,4 ,5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect*, 114(2), 194-201. doi: 10.1289/ehp.8391
- Lin, C. H., Huang, C. L., Chuang, M. C., Wang, Y. J., Chen, D. R., Chen, S. T. ve Lin, P. H. (2009). Protective role of estrogen receptor-alpha on lower chlorinated PCB congener-induced DNA damage and repair in human tumoral breast cells. *Toxicol Lett*, 188(1), 11-19. doi: 10.1016/j.toxlet.2009.02.009
- Lin, T., Hu, Z., Zhang, G., Li, X., Xu, W., Tang, J. ve Li, J. (2009). Levels and mass burden of DDTs in sediments from fishing harbors: the importance of DDT-containing antifouling paint to the coastal environment of China. *Environ Sci Technol*, 43(21), 8033-8038. doi: 10.1021/es901827b
- Linares, V., Perello, G., Nadal, M., Gomez-Catalan, J., Llobet, J. M. ve Domingo, J. L. (2010). Environmental versus dietary exposure to POPs and metals: a probabilistic assessment of human health risks. *J Environ Monit*, 12(3), 681-688. doi: 10.1039/b914962g
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. ve Randall, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193(1), 265-275.
- Ma, Y. S., Zhang, L., Rong, S. Z., Qu, H. Y., Zhang, Y. N., Chang, D., . . . Wang, W. B. (2013). Relation between Gastric Cancer and Protein Oxidation, DNA Damage, and Lipid Peroxidation. *Oxid Med Cell Longev*. doi: Artn 543760 10.1155/2013/543760

- Macdonald, R. W., Mackay, D., Li, Y. F. ve Hickie, B. (2003). How Will Global Climate Change Affect Risks from Long-Range Transport of Persistent Organic Pollutants? *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 9(3), 643-660. doi: 10.1080/713609959
- Madia, F., Giordano, G., Fattori, V., Vitalone, A., Branchi, I., Capone, F. ve Costa, L. G. (2004). Differential in vitro neurotoxicity of the flame retardant PBDE-99 and of the PCB Aroclor 1254 in human astrocytoma cells. *Toxicol Lett*, 154(1-2), 11-21. doi: 10.1016/j.toxlet.2004.06.013
- Main, K. M., Kiviranta, H., Virtanen, H. E., Sundqvist, E., Tuomisto, J. T., Tuomisto, J., . . . Toppari, J. (2007). Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect*, 115(10), 1519-1526. doi: 10.1289/ehp.9924
- Malats, N., Camus-Radon, A.-M., Nyberg, F., Ahrens, W., Constantinescu, V., Mukeria, A., . . . Boffetta, P. (2000). Lung Cancer Risk in Nonsmokers and and GSTM1 and GSTT1 Genetic Polymorphism. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 9(8), 827-833.
- Maroni, M., Colombi, A., Arbosti, G., Cantoni, S. ve Foa, V. (1981). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. II. Health effects. *Br J Ind Med*, 38(1), 55-60. doi: 10.1136/oem.38.1.55
- Maroni, M., Colombi, A., Cantoni, S., Ferioli, E. ve Foa, V. (1981). Occupational exposure to polychlorinated biphenyls in electrical workers. I. Environmental and blood polychlorinated biphenyls concentrations. *Br J Ind Med*, 38(1), 49-54. doi: 10.1136/oem.38.1.49
- Matic, M., Pekmezovic, T., Djukic, T., Mimic-Oka, J., Dragicevic, D., Krivic, B., . . . Simic, T. (2013). GSTA1, GSTM1, GSTP1, and GSTT1 polymorphisms and susceptibility to smoking-related bladder cancer: a case-control study. *Urol Oncol*, 31(7), 1184-1192. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.08.005
- McDonald, T. A. (2005). Polybrominated diphenylether levels among United States residents: daily intake and risk of harm to the developing brain and reproductive organs. *Integr Environ Assess Manag*, 1(4), 343-354.
- McGlynn, K. A., Abnet, C. C., Zhang, M., Sun, X. D., Fan, J. H., O'Brien, T. R., . . . Qiao, Y. L. (2006). Serum concentrations of 1,1,1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane (DDT) and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) and risk of primary liver cancer. *J Natl Cancer Inst*, 98(14), 1005-1010. doi: 10.1093/jnci/djj266
- Medeiros, R., Vasconcelos, A., Costa, S., Pinto, D., Ferreira, P., Lobo, F., . . . Lopes, C. (2004). Metabolic susceptibility genes and prostate cancer risk in a southern European population: The role of glutathione S-transferases GSTM1, GSTM3, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Prostate*, 58(4), 414-420. doi: https://doi.org/10.1002/pros.10348
- Mehmood, Z., Kelly, D. E. ve Kelly, S. L. (1995). Metabolism of the Herbicide Chlortoluron by Human Cytochrome-P450 3a4. *Chemosphere*, 31(11-12), 4515-4529. doi: Doi 10.1016/0045-6535(95)00297-L
- Mehmood, Z., Williamson, M. P., Kelly, D. E. ve Kelly, S. L. (1996). Metabolism of organochlorine pesticides: The role of human cytochrome P450 3A4. *Chemosphere*, 33(4), 759-769. doi: Doi 10.1016/0045-6535(96)00212-3
- Miranda, A. L., Roche, H., Randi, M. A., Menezes, M. L. ve Ribeiro, C. A. (2008). Bioaccumulation of chlorinated pesticides and PCBs in the tropical freshwater fish *Hoplias malabaricus*: histopathological, physiological, and immunological findings. *Environ Int*, 34(7), 939-949. doi: 10.1016/j.envint.2008.02.004

- Mitra, P. S., Ghosh, S., Zang, S., Sonneborn, D., Hertz-Picciotto, I., Trnovec, T., . . . Dutta, S. K. (2012). Analysis of the toxicogenomic effects of exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Slovakian girls: correlations between gene expression and disease risk. *Environ Int*, 39(1), 188-199. doi: 10.1016/j.envint.2011.09.003
- Morales, N. M. ve Matthews, H. B. (1979). In vivo binding of 2,3,6,2',3',6'-hexachlorobiphenyl and 2,4,5,2',4',5'-hexachlorobiphenyl to mouse liver macromolecules. *Chem Biol Interact*, 27(1), 99-110. doi: 10.1016/0009-2797(79)90153-4
- Morck, A., Hakk, H., Orn, U. ve Wehler, E. K. (2003). Decabromodiphenyl ether in the rat: Absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Drug Metabolism and Disposition*, 31(7), 900-907. doi: Doi 10.1124/Dmd.31.7.900
- Morgan, D. P. ve Roan, C. C. (1971). Absorption, Storage, and Metabolic Conversion of Ingested DDT and DDT Metabolites in Man. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 22(3), 301-308. doi: 10.1080/00039896.1971.10665848
- Musarrat, J., Arezina-Wilson, J. ve Wani, A. A. (1996). Prognostic and aetiological relevance of 8-hydroxyguanosine in human breast carcinogenesis. *Eur J Cancer*, 32a(7), 1209-1214. doi: 10.1016/0959-8049(96)00031-7
- Mustieles, V., Pérez-Carrascosa, F. M., León, J., Lange, T., Bonde, J.-P., Gómez-Peña, C., . . . Arrebola, J. P. (2021). Adipose Tissue Redox Microenvironment as a Potential Link between Persistent Organic Pollutants and the 16-Year Incidence of Non-hormone-Dependent Cancer. *Environ Sci Technol*. doi: 10.1021/acs.est.0c08180
- Narasimhan, T. R., Kim, H. L. ve Safe, S. H. (1991). Effects of hydroxylated polychlorinated biphenyls on mouse liver mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Biochem Toxicol*, 6(3), 229-236. doi: 10.1002/jbt.2570060309
- Nguyen, T. V., Janssen, M. J., van Oijen, M. G., Bergevoet, S. M., te Morsche, R. H., van Asten, H., . . . Jansent, J. B. (2010). Genetic polymorphisms in GSTA1, GSTP1, GSTT1, and GSTM1 and gastric cancer risk in a Vietnamese population. *Oncol Res*, 18(7), 349-355. doi: 10.3727/096504010x12626118080064
- Noakes, P. S., Taylor, P., Wilkinson, S. ve Prescott, S. L. (2006). The relationship between persistent organic pollutants in maternal and neonatal tissues and immune responses to allergens: A novel exploratory study. *Chemosphere*, 63(8), 1304-1311. doi: 10.1016/j.chemosphere.2005.09.008
- Norback, D. H. ve Weltman, R. H. (1985). Polychlorinated Biphenyl Induction of Hepatocellular-Carcinoma in the Sprague-Dawley Rat. *Environ Health Perspect*, 60(May), 97-105. doi: Doi 10.2307/3429949
- Norstrom, R. J., Simon, M., Muir, D. C. ve Schweinsburg, R. E. (1988). Organochlorine contaminants in arctic marine food chains: identification, geographical distribution and temporal trends in polar bears. *Environ Sci Technol*, 22(9), 1063-1071. doi: 10.1021/es00174a011
- Orhan, H., Sahin, A., Sahin, G., Aypar, U. ve Vermeulen, N. P. (2013). Urinary lipid and protein oxidation products upon halothane, isoflurane, or sevoflurane anesthesia in humans: potential biomarkers for a subclinical nephrotoxicity. *Biomarkers*, 18(1), 73-81. doi: 10.3109/1354750X.2012.737026
- Orhan, H., Vermeulen, N. P., Tump, C., Zappey, H. ve Meerman, J. H. (2004). Simultaneous determination of tyrosine, phenylalanine and deoxyguanosine

- oxidation products by liquid chromatography-tandem mass spectrometry as non-invasive biomarkers for oxidative damage. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 799(2), 245-254. doi: 10.1016/j.jchromb.2003.10.056
- Orhan, H., Vermeulen, N. P. E., Tump, C., Zappey, H. ve Meerman, J. H. N. (2004). Simultaneous determination of tyrosine, phenylalanine and deoxyguanosine oxidation products by liquid chromatography–tandem mass spectrometry as non-invasive biomarkers for oxidative damage. *Journal of Chromatography B*, 799(2), 245-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2003.10.056>
- Orn, U. ve Klasson-Wehler, E. (1998). Metabolism of 2,2',4,4'-tetrabromodiphenyl ether in rat and mouse. *Xenobiotica*, 28(2), 199-211.
- Ortiz Martinez, A. ve Martinez-Conde, E. (1995). The neurotoxic effects of lindane at acute and subchronic dosages. *Ecotoxicol Environ Saf*, 30(2), 101-105. doi: 10.1006/eesa.1995.1011
- Palli, D., Saieva, C., Gemma, S., Masala, G., Gomez-Miguel, M. J., Luzzi, I., . . . Testai, E. (2005). GSTT1 and GSTM1 gene polymorphisms and gastric cancer in a high-risk italian population. *Int J Cancer*, 115(2), 284-289. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.20864>
- Parron, T., Requena, M., Hernandez, A. F. ve Alarcon, R. (2014). Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. *Toxicol Lett*, 230(2), 157-165. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.11.009
- Patterson, D. G., Jr., Turner, W. E., Caudill, S. P. ve Needham, L. L. (2008). Total TEQ reference range (PCDDs, PCDFs, cPCBs, mono-PCBs) for the US population 2001-2002. *Chemosphere*, 73(1 Suppl), S261-277. doi: 10.1016/j.chemosphere.2007.08.074
- Pi, N., Chia, S. E., Ong, C. N. ve Kelly, B. C. (2016). Associations of serum organohalogen levels and prostate cancer risk: Results from a case–control study in Singapore. *Chemosphere*, 144, 1505-1512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.020>
- Poplawski, T., Arabski, M., Kozirowska, D., Blasinska-Morawiec, M., Morawiec, Z., Morawiec-Bajda, A., . . . Blasiak, J. (2006). DNA damage and repair in gastric cancer - A correlation with the hOGG1 and RAD51 genes polymorphisms. *Mutation Research-Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 601(1-2), 83-91. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2006.06.002
- Purdue, M. P., Hoppin, J. A., Blair, A., Dosemeci, M. ve Alavanja, M. C. (2007). Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*, 120(3), 642-649. doi: 10.1002/ijc.22258
- Qu, W., Suri, R. P., Bi, X., Sheng, G. ve Fu, J. (2010). Exposure of young mothers and newborns to organochlorine pesticides (OCPs) in Guangzhou, China. *Sci Total Environ*, 408(16), 3133-3138. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.04.023
- Rahman, F., Langford, K. H., Scrimshaw, M. D. ve Lester, J. N. (2001). Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants. *Sci Total Environ*, 275(1-3), 1-17. doi: 10.1016/S0048-9697(01)00852-X
- Rainey, N. E., Saric, A., Leberre, A., Dewailly, E., Slomianny, C., Vial, G., . . . Petit, P. X. (2017). Synergistic cellular effects including mitochondrial destabilization, autophagy and apoptosis following low-level exposure to a mixture of lipophilic persistent organic pollutants. *Sci Rep*, 7(1), 4728. doi: 10.1038/s41598-017-04654-0

- Reistad, T., Fonnum, F. ve Mariussen, E. (2006). Neurotoxicity of the pentabrominated diphenyl ether mixture, DE-71, and hexabromocyclododecane (HBCD) in rat cerebellar granule cells in vitro. *Arch Toxicol*, 80(11), 785-796. doi: 10.1007/s00204-006-0099-8
- Rice, D. C., Reeve, E. A., Herlihy, A., Zoeller, R. T., Thompson, W. D. ve Markowski, V. P. (2007). Developmental delays and locomotor activity in the C57BL6/J mouse following neonatal exposure to the fully-brominated PBDE, decabromodiphenyl ether. *Neurotoxicol Teratol*, 29(4), 511-520. doi: 10.1016/j.ntt.2007.03.061
- Ritchie, J. M., Vial, S. L., Fuortes, L. J., Guo, H., Reedy, V. E. ve Smith, E. M. (2003). Organochlorines and risk of prostate cancer. *J Occup Environ Med*, 45(7), 692-702. doi: 10.1097/01.jom.0000071510.96740.0b
- Rothman, N., Cantor, K. P., Blair, A., Bush, D., Brock, J. W., Helzlsouer, K., . . . Strickland, P. T. (1997). A nested case-control study of non-Hodgkin lymphoma and serum organochlorine residues. *Lancet*, 350(9073), 240-244. doi: 10.1016/s0140-6736(97)02088-6
- Rusiecki, J. A., Baccarelli, A., Bollati, V., Tarantini, L., Moore, L. E. ve Bonefeld-Jorgensen, E. C. (2008). Global DNA hypomethylation is associated with high serum-persistent organic pollutants in Greenlandic Inuit. *Environ Health Perspect*, 116(11), 1547-1552. doi: 10.1289/ehp.11338
- Salinas-Sánchez, A. S., Sánchez-Sánchez, F., Donate-Moreno, M. J., Rubio-del-Campo, A., Serrano-Oviedo, L., Gimenez-Bachs, J. M., . . . Escribano, J. (2012). GSTT1, GSTM1, and CYP1B1 gene polymorphisms and susceptibility to sporadic renal cell cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 30(6), 864-870. doi: https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.10.001
- Sanchez-Ramos, J., Facca, A., Basit, A. ve Song, S. (1998). Toxicity of dieldrin for dopaminergic neurons in mesencephalic cultures. *Exp Neurol*, 150(2), 263-271. doi: 10.1006/exnr.1997.6770
- Saxena, M. C., Siddiqui, M. K., Bhargava, A. K., Murti, C. R. ve Kutty, D. (1981). Placental transfer of pesticides in humans. *Arch Toxicol*, 48(2-3), 127-134. doi: 10.1007/bf00310482
- Schnellman RG, V. A., Sipes G. . (1985). *Metabolism and disposition of polychlorinated biphenyls* (J. R. B. a. R. M. P. E. Hodgson Ed. Vol. 7). Amsterdam: Elsevier Press.
- Selvakumar, K., Bavithra, S., Krishnamoorthy, G., Venkataraman, P. ve Arunakaran, J. (2012). Polychlorinated Biphenyls-Induced Oxidative Stress on Rat Hippocampus: A Neuroprotective Role of Quercetin. *Scientific World Journal*. doi: Artn 980314  
10.1100/2012/980314
- Senft, A. P., Dalton, T. P., Nebert, D. W., Genter, M. B., Hutchinson, R. J. ve Shertzer, H. G. (2002). Dioxin increases reactive oxygen production in mouse liver mitochondria. *Toxicol Appl Pharmacol*, 178(1), 15-21. doi: 10.1006/taap.2001.9314
- Sergeev, A. V. ve Carpenter, D. O. (2010). Increased hospitalizations for ischemic stroke with comorbid diabetes and residential proximity to sources of organic pollutants: a 12-year population-based study. *Neuroepidemiology*, 35(3), 196-201. doi: 10.1159/000316874
- Setiawan, V. W., Zhang, Z. F., Yu, G. P., Lu, Q. Y., Li, Y. L., Lu, M. L., . . . Hsieh, C. C. (2001). GSTP1 polymorphisms and gastric cancer in a high-risk Chinese

- population. *Cancer Causes Control*, 12(8), 673-681. doi: 10.1023/a:1011261602940
- Shimada, T. (1976). Metabolic activation of [14C] polychlorinated biphenyl mixtures by rate liver microsomes. *Bull Environ Contam Toxicol*, 16(1), 26-32. doi: 10.1007/bf01753101
- Shimada, T. ve Sato, R. (1978). Covalent binding in vitro of polychlorinated biphenyls to microsomal macromolecules. Involvement of metabolic activation by a cytochrome P-450-linked mono-oxygenase system. *Biochem Pharmacol*, 27(4), 585-593. doi: 10.1016/0006-2952(78)90399-4
- Sivalingan, P. M., Yoshida, T. ve Inada, Y. (1973). The modes of inhibitory effects of PCBs on oxidative phosphorylation of mitochondria. *Bull Environ Contam Toxicol*, 10(4), 242-247. doi: 10.1007/bf01684552
- Sjodin, A., Hagmar, L., Klasson-Wehler, E., Kronholm-Diab, K., Jakobsson, E. ve Bergman, A. (1999). Flame retardant exposure: polybrominated diphenyl ethers in blood from Swedish workers. *Environ Health Perspect*, 107(8), 643-648. doi: 10.1289/ehp.107-1566483
- Skarman, E., Darnerud, P. O., Ohrvik, H. ve Oskarsson, A. (2005). Reduced thyroxine levels in mice perinatally exposed to polybrominated diphenyl ethers. *Environ Toxicol Pharmacol*, 19(2), 273-281. doi: 10.1016/j.etap.2004.08.001
- Stadnicki, S. S., Lin, F. S. ve Allen, J. R. (1979). DNA single strand breaks caused by 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl and its metabolites. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 24(2), 313-327.
- Stohs, S. J., Alsharif, N. Z., Shara, M. A., Albayati, Z. A. F. ve Wahba, Z. Z. (1991). Evidence for the Induction of an Oxidative Stress in Rat Hepatic Mitochondria by 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioxin (Tcdd). *Biological Reactive Intermediates Iv*, 283, 827-831.
- Stoker, T. E., Cooper, R. L., Lambright, C. S., Wilson, V. S., Furr, J. ve Gray, L. E. (2005). In vivo and in vitro anti-androgenic effects of DE-71, a commercial polybrominated diphenyl ether (PBDE) mixture. *Toxicol Appl Pharmacol*, 207(1), 78-88. doi: 10.1016/j.taap.2005.05.010
- Suhara, H., Adachi, A., Kamei, I. ve Maekawa, N. (2011). Degradation of chlorinated pesticide DDT by litter-decomposing basidiomycetes. *Biodegradation*, 22(6), 1075-1086. doi: 10.1007/s10532-011-9464-2
- Suzen, H. S., Guvenc, G., Turanli, M., Comert, E., Duydu, Y. ve Elhan, A. (2007). The role of GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in head and neck cancer risk. *Oncol Res*, 16(9), 423-429. doi: 10.3727/000000007783980828
- Sweeney, C., Farrow, D. C., Schwartz, S. M., Eaton, D. L., Checkoway, H. ve Vaughan, T. L. (2000). Glutathione S-transferase M1, T1, and P1 polymorphisms as risk factors for renal cell carcinoma: A case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 9(4), 449-454.
- Tamer, L., Ates, N. A., Ates, C., Ercan, B., Elipek, T., Yildirim, H., . . . Aydin, S. (2005). Glutathione S-transferase M1, T1 and P1 genetic polymorphisms, cigarette smoking and gastric cancer risk. *Cell Biochem Funct*, 23(4), 267-272. doi: 10.1002/cbf.1148
- TCÇSB. (2010). National Implementation Plan For The Stockholm Convention On Persistent Organic Pollutants (POPs), [https://webdosya.csb.gov.tr/db/destek/icerikler/nat-onal\\_implementat-on\\_plan\\_of\\_turkey\\_on\\_the\\_stockholm\\_convent-on\\_on\\_pers-stent\\_organ-c\\_pollutants\\_-pops-20191127120359.pdf](https://webdosya.csb.gov.tr/db/destek/icerikler/nat-onal_implementat-on_plan_of_turkey_on_the_stockholm_convent-on_on_pers-stent_organ-c_pollutants_-pops-20191127120359.pdf) adersinden alındı.

- Thackaberry, E. A., Jiang, Z., Johnson, C. D., Ramos, K. S. ve Walker, M. K. (2005). Toxicogenomic profile of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the murine fetal heart: Modulation of cell cycle and extracellular matrix genes. *Toxicological Sciences*, 88(1), 231-241. doi: 10.1093/toxsci/kfi301
- Tornkvist, A., Glynn, A., Aune, M., Darnerud, P. O. ve Ankarberg, E. H. (2011). PCDD/F, PCB, PBDE, HBCD and chlorinated pesticides in a Swedish market basket from 2005--levels and dietary intake estimations. *Chemosphere*, 83(2), 193-199. doi: 10.1016/j.chemosphere.2010.12.042
- Toruner, G. A., Akyerli, C., Ucar, A., Aki, T., Atsu, N., Ozen, H., . . . Ozcelik, T. (2001). Polymorphisms of glutathione S-transferase genes (GSTM1, GSTP1 and GSTT1) and bladder cancer susceptibility in the Turkish population. *Arch Toxicol*, 75(8), 459-464. doi: 10.1007/s002040100268
- Tsai, J., Kaye, W. E. ve Bove, F. J. (2006). Wilms' tumor and exposures to residential and occupational hazardous chemicals. *Int J Hyg Environ Health*, 209(1), 57-64. doi: 10.1016/j.ijheh.2005.09.003
- Tsai, P. C., Wang, Y. J., Tsai, J. H., Guo, Y. L., Ueng, T. H., Liu, H. S. ve Huang, W. (2008). Reduced expression of von Hippel-Lindau gene in subjects exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Res*, 108(2), 247-251. doi: 10.1016/j.envres.2008.07.006
- Twaroski, T. P., O'Brien, M. L. ve Robertson, L. W. (2001). Effects of selected polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on hepatic glutathione, glutathione-related enzymes, and selenium status: implications for oxidative stress. *Biochem Pharmacol*, 62(3), 273-281. doi: Doi 10.1016/S0006-2952(01)00668-2
- UNEP. (2017). Stockholm Convention, Protecting human health and the environment from persistent organic pollutants, What are POPs?, <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/tabid/673/Default.aspx> adersinden alındı.
- UNEP. (2020). Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants (POPs) An introduction to the chemicals added to the Stockholm Convention as Persistent Organic Pollutants by the Conference of the Parties, <http://chm.pops.int/Portals/0/download.aspx?d=UNEP-POPS-PUB-Brochure-16NewPOPs-201706.English.pdf> adresinden alındı.
- van der Logt, E. M., Roelofs, H. M., Wobbes, T., Nagengast, F. M. ve Peters, W. H. (2005). High oxygen radical production in whole blood from patients with a history of sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology*, 128(4), A644-A644.
- Viberg, H., Fredriksson, A. ve Eriksson, P. (2003). Neonatal exposure to polybrominated diphenyl ether (PBDE 153) disrupts spontaneous behaviour, impairs learning and memory, and decreases hippocampal cholinergic receptors in adult mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 192(2), 95-106. doi: 10.1016/S0041-008x(03)00217-5
- Viberg, H., Johansson, N., Fredriksson, A., Eriksson, J., Marsh, G. ve Eriksson, P. (2006). Neonatal exposure to higher brominated diphenyl ethers, hepta-, octa-, or nonabromodiphenyl ether, impairs spontaneous behavior and learning and memory functions of adult mice. *Toxicol Sci*, 92(1), 211-218. doi: 10.1093/toxsci/kfj196
- Voorspoels, S., Covaci, A. ve Neels, H. (2008). Dietary PCB intake in Belgium. *Environ Toxicol Pharmacol*, 25(2), 179-182. doi: 10.1016/j.etap.2007.10.013
- Wang, X., Zhang, Z., Liang, L., Bo, W., Zhang, M., Wang, Y. ve Pan, X. (2017). GSTP1 exon 5 rs200139798 polymorphism and clinicopathological

- characteristics of gastric cancer in Chinese patients. *Int J Clin Exp Pathol*, 10(9), 9945-9950.
- Wen S, Y. F., Gong Y, Zhang XL, Hui Y, Li JG, Liu AL, Wu YN, Lu WQ, Xu Y. (2008). Elevated Levels of Urinary 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in Male Electrical and Electronic Equipment Dismantling Workers Exposed to High Concentrations of Polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans, Polybrominated Diphenyl Ethers, and Polychlorinated Biphenyls. *Environ. Sci. Technol.*, 42, 4202–4207.
- WHO. (1994). Brominated Diphenyl Ethers. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40594/9241571624-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> adresinden alındı.
- WHO. (2000). Polychlorinated Biphenyls (PCBs). [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0016/123064/AQG2ndEd\\_5\\_10PCBs.PDF](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/123064/AQG2ndEd_5_10PCBs.PDF) adresinden alındı.
- Wideroff, L., Vaughan, T. L., Farin, F. M., Gammon, M. D., Risch, H., Stanford, J. L. ve Chow, W. H. (2007). GST, NAT1, CYP1A1 polymorphisms and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas. *Cancer Detect Prev*, 31(3), 233-236. doi: 10.1016/j.cdp.2007.03.004
- Wielsøe, M., Kern, P. ve Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2017). Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environ Health*, 16(1), 56. doi: 10.1186/s12940-017-0269-6
- Wittsiepe, J., Fobil, J. N., Till, H., Burchard, G. D., Wilhelm, M. ve Feldt, T. (2015). Levels of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans (PCDD/Fs) and biphenyls (PCBs) in blood of informal e-waste recycling workers from Agbogbloshie, Ghana, and controls. *Environ Int*, 79, 65-73. doi: 10.1016/j.envint.2015.03.008
- Wittsiepe, J., Furst, P., Schrey, P., Lemm, F., Kraft, M., Eberwein, G., . . . Wilhelm, M. (2007). PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemosphere*, 67(9), S286-294. doi: 10.1016/j.chemosphere.2006.05.118
- Wong, A., Basrur, P. ve Safe, S. (1979). The metabolically mediated DNA damage and subsequent DNA repair by 4-chlorobiphenyl in Chinese hamster ovary cells. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 24(3), 543-550.
- Wyndham, C. ve Safe, S. (1978). In vitro metabolism of 4-chlorobiphenyl by control and induced rat liver microsomes. *Biochemistry*, 17(2), 208-215. doi: 10.1021/bi00595a002
- Yanez, L., Borja-Aburto, V. H., Rojas, E., de la Fuente, H., Gonzalez-Amaro, R., Gomez, H., . . . Diaz-Barriga, F. (2004). DDT induces DNA damage in blood cells. Studies in vitro and in women, chronically exposed to this insecticide. *Environ Res*, 94(1), 18-24. doi: 10.1016/S0013-9351(03)00047-1
- Yang, H., Zheng, M. ve Zhu, Y. (2008). Tracing the behaviour of hexachlorobenzene in a paddy soil-rice system over a growth season. *J Environ Sci (China)*, 20(1), 56-61. doi: 10.1016/s1001-0742(08)60008-x
- Yildirim, M., Karakilinc, H., Yildiz, M., Kurtoglu, E., Dilli, U. D., Goktas, S., . . . Kaya, V. (2013). Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(6), 3461-3463. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.6.3461
- Zani, C., Gelatti, U., Donato, F., Capelli, M., Portolani, N., Bergonzi, R. ve Apostoli, P. (2013). Polychlorinated biphenyls in serum, liver and adipose tissue of

- subjects with hepatocellular carcinoma living in a highly polluted area. *Chemosphere*, 91(2), 194-199. doi: 10.1016/j.chemosphere.2012.12.046
- Zhang, A. P., Liu, B. H., Wang, L., Gao, Y., Li, F. ve Sun, S. X. (2011). Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(12), 3421-3425.
- Zhao, G., Wang, Z., Zhou, H. ve Zhao, Q. (2009). Burdens of PBBs, PBDEs, and PCBs in tissues of the cancer patients in the e-waste disassembly sites in Zhejiang, China. *Sci Total Environ*, 407(17), 4831-4837. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.05.031
- Zhou, T., Ross, D. G., DeVito, M. J. ve Crofton, K. M. (2001). Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers on thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol Sci*, 61(1), 76-82. doi: 10.1093/toxsci/61.1.76
- Zhou, T., Taylor, M. M., DeVito, M. J. ve Crofton, K. M. (2002). Developmental exposure to brominated diphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *Toxicol Sci*, 66(1), 105-116. doi: 10.1093/toxsci/66.1.105



## Ekler

### Etik Kurul Onay Belgesi

| T.C.<br>EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU<br>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2.Kat. Erzene Ankara Cad. 35100 Bornova / İZMİR<br>Tel: 0 232 390 4219 - 373 78 81 Fax: 0232 390 21 34<br>e-mail: aetik@med.ege.edu.tr www.aek.med.ege.edu.tr |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>                                                                                                                                                                                                                                                         | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlgisinin İncelenmesi |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -                                                                                                                                |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Prof. Dr. Hilmi ORHAN                                                                                                            |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Farmasötik Toksikoloji                                                                                                           |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji AD.                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DESTEKLEYİCİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | TÜBİTAK                                                                                                                          |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMANIN FAZİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | FAZ 1 <input type="checkbox"/>                                                                                                   | FAZ 2 <input type="checkbox"/>                | FAZ 3 <input type="checkbox"/>                                                                               | FAZ 4 <input type="checkbox"/>                                                     |      |
| ARAŞTIRMANIN TÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                | Yeni Bir Endikasyon <input type="checkbox"/> Yüksek Doz Araştırması <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                    | TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | İlaç Dışı <input type="checkbox"/>                                                                                               | İlaç Dışı <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>                                                                   | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>                                              |      |
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b>                                                                                                                                                                                                                                                  | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarihi                                                                                                                           | Versiyon Numarası                             | Dili                                                                                                         |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 14.02.2014                                                                                                                       |                                               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 12.03.2014                                                                                                                       |                                               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                                                                                                                                |                                               | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |                                                                                    |      |
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b>                                                                                                                                                                                                                                                           | Karar No: 14-3/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tarih: 17.03.2014                                                                                                                |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, <b>araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda</b> araştırmaya başlanmasında etik açıdan uygun bulunduğu oyu birliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| <b>EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                  |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b>                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu                                                         |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| <b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Prof. Dr. Ayşenur OKTAY                                                                                                          |                                               |                                                                                                              |                                                                                    |      |
| Unvanı / Adı / Soyadı<br>EK Üyeliliği                                                                                                                                                                                                                                            | Uzmanlık Dalı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Kurumu                                                                                                                           | Cinsiyeti                                     | İlgili (*)<br><input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                            | Kabilm (**)<br><input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | İmza |
| Prof. Dr. Ayşenur OKTAY<br>Başkan                                                                                                                                                                                                                                                | Radyodiagnostik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | EÜ. Tıp Fakültesi<br>Radyoloji AD                                                                                                | K                                             | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                                          | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                |      |
| Prof. Dr. Aytül ÖNAL<br>Başkan Yardımcısı                                                                                                                                                                                                                                        | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | EÜ. Tıp Fakültesi<br>Tıbbi Farmakoloji AD.                                                                                       | K                                             | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                                          | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                |      |
| Prof. Dr. Suna TOKSAVUL<br>Üye                                                                                                                                                                                                                                                   | Protetik Diş Tedavisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | EÜ. Diş Hek. Fakültesi<br>Protetik Diş Tedavisi                                                                                  | K                                             | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                                          | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                |      |
| Prof. Dr. Sarenur GÖKBEN<br>Üye                                                                                                                                                                                                                                                  | Çocuk Nörolojisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | EÜ. Tıp Fakültesi Çocuk<br>Sağlığı ve Hastalıkları<br>AD                                                                         | K                                             | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                                          | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                |      |
| Prof. Dr. Abdullah SAYINER<br>Üye                                                                                                                                                                                                                                                | Göğüs Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                  |                                               | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                                          | <input type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H                |      |
| Etik Kurul Başkanının<br>Unvanı/Adı/Soyadı:<br>Prof. Dr. Ayşenur OKTAY                                                                                                                                                                                                           | Araştırma Başvurusu Onay Belgesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Belge Kodu                                                                                                                       | Rev. Tarihi / No.su:                          | Sayfa                                                                                                        |                                                                                    |      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 22                                                                                                                               | 28.09.2011/05                                 | 1/2                                                                                                          |                                                                                    |      |



**ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ**

| Karar Nu : 14-3/14                                 |                                |                                                             |           |                                                                                |                                                                                |  | İmza |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--|------|
| Unvanı / Adı / Soyadı<br>EK Üyeliği                | Uzmanlık<br>Dalı               | Kurumu                                                      | Cinsiyeti | İlişki<br>(*)                                                                  | Katılım<br>(**)                                                                |  |      |
| Prof. Dr. Bülent SEMERCİ<br>Üye                    | Üroloji                        | E.Ü. Tıp Fakültesi<br>Üroloji AD.                           | E         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Prof. Dr. Süheyla ALTUĞ ÖZSOY<br>Üye               | Halk Sağlığı<br>Hemşireliği    | EÜ. Hemşirelik Fakültesi<br>Halk Sağlığı Hemşireliği<br>AD. | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Doç. Dr. Murat PEHLİVAN<br>Üye                     | Biyofizik                      | E.Ü. Tıp Fakültesi<br>Biyofizik AD.                         | E         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN<br>Üye                      | Tıp Tarihi ve Etik             | E.Ü. Tıp Fakültesi<br>Tıp Tarihi ve Etik AD.                | E         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Doç. Dr. Şafak TANER<br>Üye                        | Halk Sağlığı                   | E. Ü. Tıp Fakültesi<br>Halk Sağlığı AD.                     | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Doç. Dr. Ayşe EROL<br>Üye                          | Tıbbi Farmakoloji              | E.Ü. Tıp Fakültesi<br>Tıbbi Farmakoloji AD.                 | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Yard. Doç. Dr. Gülsün AYGÖRMEZ<br>UGURLUBAY<br>Üye | Ceza Hukuku                    | Gediz Üniversitesi<br>Hukuk Fakültesi                       | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Uzm. Ecz. Ebru BEDİR<br>Üye                        | Eczacı                         | E.U. Tıp Fakültesi<br>Tıbbi Farmakoloji AD.                 | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Uzm. Dr. Özlem EKER<br>Üye                         | Ruh Sağlığı ve<br>Hastalıkları | Serbest                                                     | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |
| Fatma BÜYÜKAKKUŞ<br>Üye                            | Ziraat Mühendisi               | Emekli                                                      | K         | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H | <input checked="" type="checkbox"/> E<br><input checked="" type="checkbox"/> H |  |      |

\* Araştırma ile ilişkili  
\*\* Toplantıda Bulunma

|                                                                         |                                  |                  |                                       |              |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------------|--------------|
| Etik Kurul Başkanı'nın<br>Unvanı/Adı/Soyadı:<br>Prof. Dr. Ayşenur OKTAY | Araştırma Başvurusu Onay Belgesi | Belge Kodu<br>22 | Rev. Tarihi / No.su:<br>28.09.2011/05 | Sayfa<br>2/2 |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------|---------------------------------------|--------------|

## Gönüllü Onam Formu-(mide kontrol ve malign tümör grupları)

**Araştırmanın Adı:** İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlişkinin İncelenmesi

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamamız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

İç organlarınızda biriken ve kalıcı organik kirlenici olarak adlandırılan kimyasal maddelerin hastalığınızla ilişkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca bu kimyasal maddelere karşı vücudumuzun savunmasını oluşturan başlıca enzimlerin genetik açıdan farklılık gösterip göstermediği araştırılacaktır. Bu kimyasal maddeler ve maruz kaldığımız diğer faktörler nedeniyle vücudumuzun yapıtaşı olan protein moleküllerimizde ve bu proteinleri kodlayan, dolayısıyla genetik şifremizi taşıyan DNA molekülünün savunmasında rol alan 2 enzimin de genetik olarak farklılık gösterip göstermediği araştırılacaktır. Son olarak protein ve DNA molekülünün ne kadarının hasara uğramış olduğu ölçülecektir.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

##### Hastalar için

Bu çalışmaya dâhil edilebilmeniz için 18-85 yaş aralığında olmanız ve karaciğer, böbrek ya da mide tümör cerrahisi/rezeksiyonu ya da benzer bir nedenle hekiminiz tarafından hakkınızda ameliyat kararı alınmış olması, bayan iseniz gebe olmamanız ya da doğum sonrası 6 aylık dönem içinde olmamanız gerekir.

##### Sağlıklı kontrol bireyleri için

Sağlıklı kontrol amacıyla çalışmaya katılabilmeniz için 18-85 yaş aralığında olmanız, bayan iseniz gebe olmamanız ya da doğum sonrası 6 aylık dönem içinde olmamanız gerekir. Ayrıca herhangi bir kronik hastalığınızın (diyabet, romatoid artrit, Akdeniz ateşi, gut vb.) olmaması gerekir.

#### NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada size araştırma amaçlı bir uygulama yapılmayacak, çalışmaya dâhil olmadığınızda bile yapılacak olan ameliyatınız ve gerekli tedaviniz gerçekleştirilecektir. Normal durumda hastalığınızın kesin teşhisi için çıkarılan doku parçası, patolojik incelemeden sonra imha edilir. Araştırmamız katılmayı kabul etmeniz durumunda bu parça atılmak yerine bu araştırma için kullanılacak ve hastalığınızın nedenlerine ilişkin bazı bilimsel incelemelerde kullanılacaktır. Bunun yanında ameliyat öncesinde ameliyatla ilgili kan alınırken bu araştırma için iki kez 10 mL fazladan kan ve 100 mL idrar örneğiniz alınacak ve yine bilimsel amaçlarla bu çalışmada kullanılacaktır. Araştırmaya dâhil olmanız durumunda yukarıda açıklanan biyolojik örneklerinizde yapılacak olan analizler şu şekildedir:

- Doku örneği (hastalığınızla göre karaciğer, böbrek ya da mide dokusu; çıkarılan parça)
- Omentum/adipöz doku (karın boşluğundan alınacak yağ dokusu; en az 1 cm3)
- Kan örneği
- Bu 3 örnekte kalıcı organik kirlenici olarak adlandırılan tarım ilacı ve endüstriyel maddelerin miktarı ölçülecektir.
- Kan örneği
- Kanınızda ayrıca bu kirlenicilerin vücuttan uzaklaştırılmasında görevli enzimler olan CYP1A1, GSTA1, GSTT1 ve GSTM1'in ve DNA molekülünü koruyan enzimler olan hOGG1 ve MUTYH'nin ne kadar bulunduğu ve çalıştığı (genetik polimorfizmi) belirlenecektir.
- İdrar örneği
- İdrarınızda ise vücudunuzda bu kirleniciler ve diğer faktörler nedeniyle zarar gören protein ve DNA moleküllerinin miktarı ölçülecektir.

Sağlıklı kontrol amacıyla çalışmaya katılıyorsanız iki kez olmak üzere 10 mL heparinize kan ve 100 mL idrar örneği vermeniz gerekmektedir. Bu örneklerde yukarıda belirtilen parametreler ölçülecek ya da analiz edilecektir.

Tarih/ Versiyon: 12/03/2014

| İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su: | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------|------------|----------------------|-------|
| Form 17                                                       |            | 03.11.2010/EUTP00    | 1/3   |

**Araştırmanın Adı:** İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlgisinin İncelenmesi

**SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

**KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 150 hasta ve 100 sağlıklı gönüllü'dür.

**KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmaya hasta grubunda katılıyorsanız öngörülen süre sadece ameliyatınız nedeniyle hastanede geçireceğiniz süredir, fazladan bir zaman gerekmektedir. Sağlıklı gönüllü olarak katılıyorsanız Ege Üniversitesi Hastanesi Kampus Polikliniği'nde sağlık personeli tarafından sadece bir kez 10 mL kan ve 100 mL idrar vermek için zamanınızı ayımanız gerekecektir.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar, hastalığınızın nedenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek olmasıdır. Böylece bundan sonra aynı nedenlerle başka insanların hastalanmasının engellenmesi sağlanabilir.

Sağlıklı gönüllüler açısından ise, öneki sayfada açıklandığı şekilde kan ve idrar örneklerinizde analiz edilecek olan genlerinizin polimorfizm gösterip göstermediğini ve ayrıca vücut total DNA ve proteininin hasara uğramış miktarlarını öğrenmeniz mümkün olacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada herhangi bir fazladan uygulama yapılmayacaktır. Dolayısıyla araştırmaya katılmanız ya da katılmamanız durumunda riskler aynıdır. Araştırmaya katılmanızda ameliyatınız öncesinde kan ve idrar örnekleriniz alınacak, ameliyatınız gerçekleştirilecek ve teshis için doku örnekleri çıkarılacaktır.

**ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma ile ilgili kullanımanın sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ya da besin yoktur. Araştırmamız dışında, hastalığınız ve tedavinizle ilgili olarak hekiminizin bazı kısıtlamaları/uyarıları olabilir, ancak bunlar çalışmamızdan bağımsızdır.

**HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Sonradan yaşınızın 18-65 yaş aralığı dışında olduğu anlaşılırsa, ya da bayan hastaların gebelik döneminde ya da gebelik sonrası 6 aylık süre içerisinde olduğu anlaşılırsa ancak bu durumda sizden alınacak örnekler kullanılmayacağı için çalışmadan çıkarılmanız söz konusudur. Bunun nedeni, elde edilecek sonuçların yaştan ve gebelik ya da süt verme döneminden etkilenebilecek olmasıdır.

**DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

İletişime geçmeniz gereken durumlarda 4122917 (oda) ve 4122901 (sekreterlik) numaralarından Doç. Dr. Koray Abla'yı arayabilirsiniz.

**ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Araştırma için fazladan bir uygulama/tetkik yapılmayacağından herhangi bir gider de söz konusu değildir.

**ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen kurum TÜBİTAK olacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

**ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Tarih/ Versiyon: 12/03/2014

|                                                               |                       |                                           |              |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|
| İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu<br>Form 17 | Rev. Tarihi / No.su:<br>03.11.2010/EUTP00 | Sayfa<br>2/3 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|

**KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Sizce ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yolculama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinizi ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum. Bu formu imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

| GÖNÜLLÜLÜK   |  | İMZA |
|--------------|--|------|
| ADI & SOYADI |  |      |
| ADRESİ       |  |      |
| TEL. & FAKS  |  |      |
| TARİH        |  |      |

| VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN |  | İMZA |
|----------------------------------------------------------------|--|------|
| ADI & SOYADI                                                   |  |      |
| ADRESİ                                                         |  |      |
| TEL. & FAKS                                                    |  |      |
| TARİH                                                          |  |      |

| ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ |                                 | İMZA |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| ADI & SOYADI                                             | Prof. Dr. Koray ATILTA          |      |
| TEL. & FAKS                                              | 4122917 (oda) / 4122901 (sekr.) |      |
| TARİH                                                    |                                 |      |

| GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK |  | İMZA |
|----------------------------|--|------|
| ADI & SOYADI               |  |      |
| GÖREVİ                     |  |      |
| TARİH                      |  |      |

Tarih/ Versiyon: 12/03/2014

|                                                               |                       |                                           |              |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|
| İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu<br>Form 17 | Rev. Tarihi / No.su:<br>03.11.2010/EUTP00 | Sayfa<br>3/3 |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|

## Olgu Rapor Formu-(mide kontrol ve malign tümör grupları)

Protokol Adı/Kodu: İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirletici Düzeyleri,  
Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlişkisinin İncelenmesi 1

### OLGU RAPOR FORMU hasta

Tarih: ...../...../2016

Olgu No :  
Protokol no :  
Yaş :  
Cinsiyet/Gebelik :  
Operasyon tipi :  
Operasyon tarihi :  
Tümör tipi :  
Alınan örnekler : ☐ Karaciğer ☐ Böbrek ☐ Mide ☐ Omentum ☐ Kan ☐ İdrar  
2x10 mL 100 mL

Analiz edilecekler : k.c./böbrek/mide/omentum/kan ⇒ kalıcı organik kirleticilerin miktar tayini  
kan ⇒ CYP1A1, GSTA1, GSTT1, GSTM1, hOGG1, MUTYH genetik polimorfizmi  
idrar ⇒ 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), ditirozin

Cerrahi endikasyon dışında  
kronik hastalık(lar) :

Kullanılan ilaç(lar)/dozlam :

Sigara : ☐ kullanmıyor ☐ 1-5/gün ☐ 5-10/gün ☐ 1 paket/gün ☐ 2 paket/gün ☐ Diğer (açıkla)

Alkol : ☐ kullanmıyor ☐ 1 kadehi/gün ☐ 2 kadehi/gün ☐ Diğer (açıkla)

NOTLAR :

İMZA

Prof. Dr. Koray ATİLA  
Yetkili araştırma temsilcisi

## Gönüllü Onam Formu-(böbrek benign ve malign tümör grupları)

**Araştırmanın Adı:** İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlgisinin İncelenmesi

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (FORM 17)

#### LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlımanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

#### ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

İç organlarınızda biriken ve kalıcı organik kirlenici olarak adlandırılan kimyasal maddelerin hastalığınızla ilişkisinin araştırılmasıdır. Ayrıca bu kimyasal maddelere karşı vücudumuzun savunmasını oluşturan başlıca enzimlerin genetik açıdan farklılık gösterip göstermediği araştırılacaktır. Bu kimyasal maddeler ve maruz kaldığımız diğer faktörler nedeniyle vücudumuzun yapıtaşı olan protein moleküllerimizde ve bu proteinleri kodlayan, dolayısıyla genetik şifremizi taşıyan DNA molekülünün savunmasında rol alan 2 enzimin de genetik olarak farklılık gösterip göstermediği araştırılacaktır. Son olarak protein ve DNA molekülünün ne kadarının hasara uğramış olduğu ölçülecektir.

#### KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

##### Hastalar için

Bu çalışmaya dâhil edilebilmeniz için 18-65 yaş aralığında olmanız ve karaciğer, böbrek ya da mide tümör cerrahisi/rezeksiyonu ya da benzer bir nedenle hekiminiz tarafından hakkınızda ameliyat kararı alınmış olması, bayan iseniz gebe olmamanız ya da doğum sonrası 6 aylık dönem içinde olmamanız gerekir.

##### Sağlıklı kontrol bireyleri için

Sağlıklı kontrol amacıyla çalışmaya katılabilmemiz için 18-65 yaş aralığında olmanız, bayan iseniz gebe olmamanız ya da doğum sonrası 6 aylık dönem içinde olmamanız gerekir. Ayrıca herhangi bir kronik hastalığınızın (diyabet, romatoid artrit, Akdeniz ateşi, gut vb.) olmaması gerekir.

#### NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada size araştırma amaçlı bir uygulama yapılmayacak, çalışmaya dâhil olmadığınızda bile yapılacak olan ameliyatınız ve gerekli tedaviniz gerçekleştirilecektir. Normal durumda hastalığınızın kesin teşhisi için çıkarılan doku parçası, patolojik incelemeden sonra imha edilir. Araştırmamız katılmayı kabul etmeniz durumunda bu parça atılmak yerine bu araştırma için kullanılacak ve hastalığınızın nedenlerine ilişkin bazı bilimsel incelemelerde kullanılacaktır. Bunun yanında ameliyat öncesinde ameliyatla ilgili kan alınırken bu araştırma için iki kez 10 mL fazladan kan ve 100 mL idrar örneğiniz alınacak ve yine bilimsel amaçlarla bu çalışmada kullanılacaktır. Araştırmaya dâhil olmanız durumunda yukarıda açıklanan biyolojik örneklerinizde yapılacak olan analizler şu şekildedir:

- Doku örneği (hastalığınıza göre karaciğer, böbrek ya da mide dokusu; çıkarılan parça)
- Omentum/adipöz doku (karın boşluğundan alınacak yağ dokusu; en az 1 cm3)
- Kan örneği
- Bu 3 örnekte kalıcı organik kirlenici olarak adlandırılan tarım ilacı ve endüstriyel maddelerin miktarı ölçülecektir.
- Kan örneği
- Kanınızda ayrıca bu kirlenicilerin vücuttan uzaklaştırılmasında görevli enzimler olan CYP1A1, GSTA1, GSTT1 ve GSTM1'in ve DNA molekülünü koruyan enzimler olan hOGG1 ve MUTYH'nin ne kadar bulunduğu ve çalıştığı (genetik polimorfizmi) belirlenecektir.
- İdrar örneği
- İdrarınızda ise vücudunuzda bu kirleniciler ve diğer faktörler nedeniyle zarar gören protein ve DNA moleküllerinin miktarı ölçülecektir.

Sağlıklı kontrol amacıyla çalışmaya katılıyorsanız iki kez olmak üzere 10 mL heparinize kan ve 100 mL idrar örneği vermeniz gerekmektedir. Bu örneklerde yukarıda belirtilen parametreler ölçülecek ya da analiz edilecektir.

Tarih/ Versiyon: 12/03/2014

| İlaç Dışı Çalışmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu | Rev. Tarih / No.su: | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------|------------|---------------------|-------|
|                                                               | Form 17    | 03.11.2010/EÜTF00   | 1/3   |

**Araştırmanın Adı:** İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlgisinin İncelenmesi

**SORUMLULUKLARIM NEDİR?**

Araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır.

**KATILIMCI SAYISI NEDİR?**

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 150 hasta ve 100 sağlıklı gönüllüdür.

**KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?**

Bu araştırmaya hasta grubunda katılıyorsanız öngörülen süre sadece ameliyatınız nedeniyle hastanede geçireceğiniz süredir, fazladan bir zaman gerekmemektedir. Sağlıklı gönüllü olarak katılıyorsanız Ege Üniversitesi Hastanesi Kampus Polikliniğinde sağlık personeli tarafından sadece bir kez 10 mL kan ve 100 mL idrar vermek için zamanınızı ayırmamız gerekecektir.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?**

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar, hastalığınızın nedenlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilecek olmasıdır. Böylece bundan sonra aynı nedenlerle başka insanların hastalanmasının engellenmesi sağlanabilir. Sağlıklı gönüllüler açısından ise, önceki sayfada açıklandığı şekilde kan ve idrar örneklerinizde analiz edilecek olan genlerinizin polimorfizm gösterip göstermediğini ve ayrıca vücut total DNA ve proteininin hasara uğramış miktarlarını öğrenmeniz mümkün olacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?**

Size bu araştırmada herhangi bir fazladan uygulama yapılmayacaktır. Dolayısıyla araştırmaya katılmanız ya da katılmamanız durumunda riskler aynıdır. Araştırmaya katılmanız da ameliyatınız öncesinde kan ve idrar örnekleriniz alınacak, ameliyatınız gerçekleştirilecek ve teşhis için doku örnekleri çıkarılacaktır.

**ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNE İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?**

Araştırma ile ilgili kullanımının sakıncalı olduğu herhangi bir ilaç ya da besin yoktur. Araştırmamız dışında, hastalığınız ve tedavinizle ilgili olarak hekiminizin bazı kısıtlamaları/uyarıları olabilir, ancak bunlar çalışmamızdan bağımsızdır.

**HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?**

Sonradan yaşınızın 18-65 yaş aralığı dışında olduğu anlaşılırsa, ya da bayan hastaların gebelik döneminde ya da gebelik sonrası 6 aylık süre içerisinde olduğu anlaşılırsa ancak bu durumda sizden alınacak örnekler kullanılmayacağı için çalışmamızdan çıkarılmanız söz konusudur. Bunun nedeni, elde edilecek sonuçların yaştan ve gebelik ya da süt verme döneminden etkilenebilecek olmasıdır.

**DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?**

Araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

**ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?**

İletişime geçmeniz gereken durumlarda 3902516 (oda) ve 3902500 (sekreterlik) numaralarından Doç. Dr. Burak Tuma'yı arayabilirsiniz.

**ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?**

Araştırma için fazladan bir uygulama/tetkik yapılmayacağından herhangi bir gider de söz konusu değildir.

**ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?**

Çalışmayı destekleyen kurum TÜBİTAK olacaktır.

**ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?**

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

**ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

**Tarih/ Versiyon:** 12/03/2014

| İlaç, Diş, Çılgınlar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu | Rev. Tarihi / No.su: | Sayfa |
|---------------------------------------------------------------|------------|----------------------|-------|
|                                                               | Form 17    | 03.11.2010/EÜTF00    | 2/3   |

**Araştırmanın Adı:** İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlgisinin İncelenmesi

**KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?**

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

**Çalışmaya Katılma Onayı:**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Akıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılıma davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülükle ipeysinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

| GÖNÜLLÜNÜN   |  | İMZA |
|--------------|--|------|
| ADI & SOYADI |  |      |
| ADRESİ       |  |      |
| TEL. & FAKS  |  |      |
| TARİH        |  |      |

| VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN |  | İMZA |
|----------------------------------------------------------------|--|------|
| ADI & SOYADI                                                   |  |      |
| ADRESİ                                                         |  |      |
| TEL. & FAKS                                                    |  |      |
| TARİH                                                          |  |      |

| ARAŞTIRMA EKİBİNDE YER ALAN VE YETKİN BİR ARAŞTIRMACININ |                                 | İMZA |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------|------|
| ADI & SOYADI                                             | Doç. Dr. Burak TURNA            |      |
| TEL. & FAKS                                              | 3902516 (oda) / 3902500 (sekr.) |      |
| TARİH                                                    |                                 |      |

| GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK |  | İMZA |
|----------------------------|--|------|
| ADI & SOYADI               |  |      |
| GÖREVİ                     |  |      |
| TARİH                      |  |      |

Tarih/ Versiyon: 12/03/2014

|                                                                 |                       |                                           |              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|
| İlaç Değer Çalışmaları İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu | Belge Kodu<br>Form 17 | Rev. Tarihi / No.su:<br>03.11.2010/EÜTF00 | Sayfa<br>3/3 |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|--------------|

## Olgu Rapor Formu-(böbrek benign ve malign tümör grupları)

Protokol Adı/Kodu: İnsan Biyolojik Örneklerinde Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri,  
Moleküler Hasar Ürünleri ve Hastalıklarla İlişkisinin İncelenmesi 1

### OLGU RAPOR FORMU *hasta*

Tarih: ...../...../2015

Olgu No :  
Protokol no :  
Yaş :  
Cinsiyet/Gebelik :  
Operasyon tipi :  
Operasyon tarihi :  
Tümör tipi :  
Alınan örnekler : ☐ Karaciğer ☐ Mide ☐ Böbrek ☐ Omentum/Adipöz ☐ Kan ☐ İdrar  
2x10 mL 100 mL  
Analiz edilecekler : k.c./böbrek/mide/omentum/kan ⇒ kalıcı organik kirlenicilerin miktar tayini  
kan ⇒ CYP1A1, GSTA1, GSTT1, GSTM1, hOGG1, MUTYH genetik polimorfizmi  
idrar ⇒ 8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), ditrozin  
Cerrahi endikasyon dışında kronik hastalık(lar) :  
Kullanılan ilaç(lar)/dozlam :  
Sigara : ☐ kullanmıyor ☐ 1-5/gün ☐ 5-10/gün ☐ 1 paket/gün ☐ 2 paket/gün ☐ Diğer (açıklama)  
Alkol : ☐ kullanmıyor ☐ 1 kadeh/gün ☐ 2 kadeh/gün ☐ Diğer (açıklama)  
NOTLAR :

İMZA

Doç. Dr. Burak Turna  
Yetkili araştırma temsilcisi

## Teşekkür

Lisansüstü eğitim sürecim boyunca verdiği emek ve katkılarından dolayı hem yükseklişan tez danışmanım hem de doktora tez danışmanım olan Prof. Dr. Hilmi ORHAN'a çok teşekkür ederim. Doktora tez çalışmaları sırasında gen varyasyonu analizlerini gerçekleştiren ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Halit Sinan SÜZEN'e ve Arş. Gör. Merve DEMİRBÜĞEN'e teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Vet. Hekim İlgen ONAT'a da çok teşekkür ediyorum. Analiz ettiğimiz insan biyolojik örneklerini sağlayan Prof. Dr. Koray ATİLA'ya ve ekibine, Prof. Dr. Burak TURNA'ya ve ekibine, böbrek dokularının patolojik incelemesini yapan, ayrıca dokuların bize ulaştırılmasını sağlayan Prof. Dr. Banu SARSIK ve ekibine teşekkür ediyorum. Tez çalışmamda elde ettiğim verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesinde yol gösteren Prof. Dr. Mehmet Nurullah ORMAN'a teşekkür ederim. Lisanüstü eğitimi sürecinde destek ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen anabilim dalı öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Hande GÜRER ORHAN'a, Prof. Dr. Ferzan LERMİOĞLU ERCİYAS'a ve Dr. Öğr. Üyesi Sumru SÖZER KARADAĞLI'ya da çok teşekkür ederim. Ayrıca aynı odada çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum ve desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Ege ARZUK'a, Arş. Gör. Dr. Ali ERGÜÇ'e ve Arş. Gör. Dr. Fuat KARAKUŞ'a çok teşekkür ederim.

Bana verdikleri sınırsız destekle her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkür eder, doktora tez çalışmamı aileme ithaf etmekten büyük onur duyduğumu belirtirim.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK 114S310 nolu bilimsel araştırma projesi ve Ege Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 14-ECZ-016 ve 14-ECZ-017 nolu projeler ile desteklenmiştir.

İzmir, 21.12.2021

Rasih KOCAGÖZ

## Özgeçmiş

### 1. Genel

|                       |                                                                                       |       |  |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------|--|
| Ünvanı Adı Soyadı :   | Uzm. Ecz. Rasih KOCAGÖZ                                                               |       |  |
| Yazışma Adresi:       | Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı 35100 Bornova/İZMİR |       |  |
| Doğum Tarihi ve Yeri: |                                                                                       |       |  |
| Tel:                  |                                                                                       | GSM:  |  |
| E-Posta:              |                                                                                       | Faks: |  |

### 2. Eğitim:

| Öğrenim Dönemi | Derece (*) | Üniversite       | Öğrenim Alanı  |
|----------------|------------|------------------|----------------|
| 2011-          | Doktora    | Ege Üniversitesi | F. Toksikoloji |
| 2008-2011      | Y. Lisans  | Ege Üniversitesi | F. Toksikoloji |
| 2003-2008      | Lisans     | Ege Üniversitesi | Eczacılık      |

### 3. Akademik ve Mesleki Deneyim:

| Görev Dönemi | Unvan               | Üniversite       | Bölüm                                |
|--------------|---------------------|------------------|--------------------------------------|
| 2009-        | Araştırma Görevlisi | Ege Üniversitesi | Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı |

### 4. Bilimsel toplantı düzenleme deneyimi:

| Bilimsel Toplantının Adı                                    | Yeri                  | Tarihi             | Görevi                   |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------------|
| 8. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi | Beldibi-Kemer/Antalya | 15-18 Kasım 2012   | Düzenleme Kurulu Üyeliği |
| TTD III. BÖLGESEL TOKSİKOLOJİ SEMPOZYUMU                    | İzmir                 | 12-14 Haziran 2014 | Düzenleme Kurulu Üyeliği |

### 5. Dernek Üyelikleri

|    |                                                                        |
|----|------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Türk Toksikoloji Derneği Üyeliği (2008-Devam Ediyor)                   |
| 2. | European Societies of Toxicology (EUROTOX) Üyeliği (2008-Devam Ediyor) |

### 6. Proje Görevleri

| Proje Türü ve Numarası | Proje Adı                                                                                                                               | Proje'deki Görevi | Proje Başlangıç ve Bitiş Tarihleri |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| EU-GAP, 20596          | Meme Kanseriinde Çevresel Kirlenmelerin Rolü Doku Düzeyleri Maruziyet Genetik Yatkınlık ve Moleküler Hasar Biyogöstergelerinin Analizi. | Araştırmacı       | 2019-2020                          |
| EU BAP-14-ECZ-016      | İnsan Dokularında Çevresel Kirlenici Analizleri, İlaç Metabolize Edici Enzim                                                            | Araştırmacı       | 2014-                              |

|                          |                                                                                                                                                                                                              |                    |                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
|                          | Aktivitilerine Etkisi ve Hastalıklarla İlişkisi                                                                                                                                                              |                    |                  |
| <b>TÜBİTAK-114S310</b>   | Kanser Hastalarında Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri, Maruziyet, Genetik Yatkınlık ve Moleküler Hasarın Biyogöstergeleri                                                                                   | <b>Bursiyer</b>    | <b>2014-2018</b> |
| <b>TÜBİTAK-108Y049</b>   | Büyük Menderes Sucul Ortamında Kalıcı Organik Kirlenici ve Endokrin Bozucu Bileşiklerin Neden Olduğu Çevresel Kirlenmenin Analizi, Biyogöstergeler Aracılığıyla İzlenmesi ve Toksik Etkilerinin Belirlenmesi | <b>Bursiyer</b>    | <b>2008-2012</b> |
| <b>EU-BAP-09-ECZ-013</b> | Büyük Menderes Havzasında Çoklu Bromlu Bifenil Kirliliği Ve Sucul Sistem Canlılarında Protein Oksidasyonu Üzerine Etkileri                                                                                   | <b>Araştırmacı</b> | <b>2009-2011</b> |

## 7.Yayınlar:

- 1) Durmaz E, **Kocagöz R**, Bilacan E, Orhan H. Metal pollution in biotic and abiotic samples of Büyük Menderes River. Environmental Science& Pollution Research International 2017 Feb; 24(5): 4274-4283.
- 2) **Rasih Kocagöz**, Ortaç Onmuş, İlgen Onat, Beste Çağdaş, Mehmet Sıkı, Hilmi Orhan. Environmental and Biological Monitoring of Persistent Organic Pollutants in Waterbirds by Non-invasive versus Invasive Sampling. Toxicology Letters 2014; 230: 208-217.
- 3) Çağdaş B, **Kocagöz R**, Onat İ, Perçin F, Özaydın O, Orhan H. Periodic Monitoring of Persistent Organic Pollutants and Molecular Damage in Cyprinus Carpio from Büyük Menderes River. Environmental Science& Pollution Research International 2017 Feb; 24(5): 4241-4251.

## 8. Sunumlar (Sözlü):

- 1) **Orhan H\*\***. Süzen S, **Kocagöz R**, Onat İ, Demirbüğen M, Turna B, Atilla K, Yeniay L, Sarsık B, Zekioglu O, Özdemir M. “Kidney, breast and stomach cancers in relation to internal concentrations of persistent organic pollutants, DNA damage markers and related polymorphisms” The 10<sup>th</sup> Congress of the Toxicology in Developing Countries (CTDC10th), April 17-22<sup>nd</sup>, 2018, Belgrade-Serbia.
- 2) **Kocagöz R\***, Özaydın O, Perçin F, Karaca M, Orhan H. Persistent Organic Pollutants and Toxicological Responses in Gray Mullet and Seabass From Büyük Menderes River Estuary and Vicinity. 8. Uluslar arası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 15-18 Kasım 2012, Antalya-Türkiye.
- 3) **İstanbul SN\***, Karaca M, **Kocagöz R**, Orhan H. Balık Dokularında Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri İle DNA, Lipit ve Protein Hasarı İlişkisi: Bir Ön Çalışma. 7. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 29 Mayıs-01 Haziran 2009, Ankara-Türkiye.

\*Sözlü sunumu yapan araştırmacıları belirtmektedir.

\*\* Davetli konuşmacıyı ve sözlü sunumu yapan araştırmacıları belirtmektedir.

## 9. Sunumlar (Poster):

- 1) Gurer-Orhan H., Ince E., **Kocagöz R.**, Orhan H. Total estrogenic activity of adipose tissue as biomarker of exposure to persistent organic pollutants in humans. Eurotox 2017 Meeting (September 10-13/2017 Bratislava) Toxicology Letters 2017, Volume 280, Page s307.
- 2) Durmaz E., **Kocagöz R.**, Bilacan E., Orhan H. Metal pollution in biotic and abiotic samples of the Büyük Menderes River. 9th International Congress Of The Turkish Society Of Toxicology With Participation Of The Hellenic Society Of Toxicology October 21-24, 2015 Çeşme-İzmir/Türkiye
- 3) **Kocagöz R.**, Özaydın O, Perçin F, Karaca M, Orhan H. Persistent Organic Pollutants and Toxicological Responses in Gray Mullet and Seabass From Büyük Menderes River Estuary and Vicinity. 8. Uluslar arası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 15-18 Kasım 2012, Antalya-Türkiye.\*
- 4) **Kocagöz R.**, Onmuş O, Onat İ, Sıkı M, Orhan H. Monitoring Of POPs in Buyuk Menderes River and Water Birds By Non-Invasive Versus Invasive Sampling. 8. Uluslar arası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, 15-18 Kasım 2012, Antalya-Türkiye.
- 5) **Kocagoz R.**, Orhan H. PBDEs and their effect on protein oxidation in wild carp liver from Büyük Menderes River. Eurotox 2012 Meeting (June 17-20/2012, Stockholm) Toxicology Letters 2012; 211 (suppl), 9-10
- 6) Senduran N, **Kocagoz R.**, Cagdas B, Orhan H. Correlation of vitellogenin with halogenated organic pollutants in wild carp liver. Eurotox 2012 Meeting (June 17-20/2012, Stockholm) Toxicology Letters 2012; 211 (suppl), 9
- 7) **Rasih Kocagöz**, Beste Çağdaş, Hilmi Orhan. Büyük Menderes Havzası Su Örneklerinde Organoklorlu Pestisit, Çoklu Klorlu Bifenil Ve Çoklu Bromlu Difenil Eter Kirliliği” Çevre ve Toksikoloji Sempozyumu, 22 Ekim 2010, Mersin-Türkiye.
- 8) Hilmi Orhan, **Rasih Kocagoz**, Melis Karaca, Fatih Percin, Okan Ozaydin. Monitoring of Industrial and Agricultural Pollution by Antioxidant Enzyme Activities and Protein Oxidation in Carp along the River Buyuk Menderes: Preliminary Implications. XII International Congress of Toxicology, 19-23 July 2010, Barcelona-Spain. Toxicology Letters 2010; 196S: S37-S351.
- 9) İstanbullu S.N. , Karaca M., **Kocagöz R.**, Orhan H., "Balık Dokularında Kalıcı Organik Kirlenici Düzeyleri İle DNA, Lipit ve Protein Hasarı İlişkisi: Bir Ön Çalışma. ", 7. Uluslararası Katılımlı Türk Toksikoloji Derneği Kongresi, ANKARA, TÜRKİYE, 29 Mayıs-1 Haziran 2009, pp.s-s
- 10) Orhan H, İstanbullu SN, Karaca M, **Kocagoz R.** DNA, lipid and protein damage in response to persistent organic pollutant levels in fish. “Second Copenhagen Workshop on DNA Oxidation-2009” 29-30 January 2009, Copenhagen-Denmark.
- 11) Orhan H, İstanbullu SN, Karaca M, Eren B, **Kocagoz R.**, Gunbay M. Evaluation of food quality by analysing lipid decomposition products. Eurotox 2008 Meeting (October 05-08/2008, Rhodes) Toxicology Letters 2008; 180 (suppl), S240.
- 12) İstanbullu SN, Karaca M, **Kocagoz R.**, Orhan H. Monitoring of Regional Aquatic Pollution by 8-OHdG and MDA Tissue Levels in Fish. Eurotox 2008 Meeting (October 05-08/2008, Rhodes) Toxicology Letters 2008; 180 (suppl), S195.

\*Sözlü sunumu yapılan posterleri belirtmektedir.

#### **10. Katıldığı Bilimsel Kongre/Sempozyum ve Bilimsel Toplantılar**

1. 10th International Congress of the Turkish Society of Toxicology, Antalya, Ekim 2019
2. The Inaugural Course on Molecular Toxicology, İzmir, Haziran 2019
3. 9th Congress of the Turkish Society of Toxicology with the participation of the Hellenic Society of Toxicology, İzmir, Ekim 2015
4. IV. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Kariyer Günleri, Eskişehir, Ocak 2017
5. The 52nd EUROTOX Congress, Sevilla, Eylül 2016
6. III. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Güncel Konular, İzmir, Ekim 2015
7. II. Toksikoloji Sempozyumu: Toksikolojide Güncel Konular, Eskişehir, Mayıs 2013
8. Eurotox 2012 Meeting , Stockholm, Haziran 2012
9. The 8th Congress of the Turkish Society of Toxicology, Antalya, Kasım 2012
10. EUROTOX-Advanced Toxicology Course, İzmir, Kasım 2011
11. Persistent Organic Pollutants Workshop, Antalya, Kasım 2010
12. Toksikoloji Sempozyumu: Çevre ve Toksikoloji, Mersin, Ekim 2010